Réaction d'hydroamination régiosélective catalysée par des sels de lithium ou par des complexes d'yttrium, de zirconium ou d'hafnium

Stephane Germain

UNIVERSITÉ PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE 470 :
CHIMIE DE PARIS SUD

Laboratoire de Catalyse Moléculaire
Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay

THÈSE DE DOCTORAT

CHIMIE

par

Stéphane GERMAIN

Réaction d'hydroamination régiosélective catalysée par des sels de lithium ou par des complexes d'yttrium, de zirconium ou d'hafnium.

Date de soutenance : 31/10/2014

Composition du jury :

Directeur de thèse :	Jérôme HANNEDOUCHE	Chargé de recherches
Rapporteurs :	Audrey AUFFRANT	Chargée de recherches
	Yann SARAZIN	Chargé de recherches
Examinateurs :	Serge THORIMBERT	Professeur
	Cyrille KOUKLOVSKY	Professeur
	Emmanuelle SCHULZ	Directrice de recherches

A mes grands parents,

Remerciements

Ces travaux de doctorat ont été réalisés dans l'équipe de Catalyse Moléculaire à l'Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay sous la direction du Dr. **Jérôme Hannedouche**.

J'adresse mes remerciements à **Audrey Auffrant**, chargée de recherche à l'Ecole Polytechnique, et **Yann Sarazin**, chargé de recherche à l'Université de Rennes I, pour avoir accepté d'évaluer ce manuscrit. Mes remerciements vont aussi à **Serge Thorimbert**, professeur à l'Université Pierre et Marie Curie et à **Cyrille Kouklovsky**, professeur à l'Université Paris-Sud, pour m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Je souhaite particulièrement remercier **Jérôme Hannedouche** pour m'avoir encadré et fait confiance au cours de ces trois années de thèse. J'ai tout particulièrement apprécié ta disponibilité -tu as toujours su trouver le temps pour discuter- ainsi que ton franc-parler, pas toujours facile à entendre certes mais ainsi je savais à quoi m'en tenir. J'espère avoir été à la hauteur en tant que ton premier thésard officiel, en tout cas je ne pouvais espérer mieux comme directeur de thèse. Merci pour tout ce que tu m'as apporté.

Mes pensées se tournent tout naturellement vers **Emmanuelle Schulz** que je remercie pour m'avoir accueilli au laboratoire pour mes stages de master puis pour avoir accepté de renouveler l'expérience pour cette thèse. Mais également merci pour son co-encadrement au cours de ces trois dernières années. A nouveau j'aurais tellement à dire que je ne pourrais le faire tenir en un seul paragraphe, merci pour tout le temps que tu m'as accordé, pour toutes nos discussions, scientifiques ou non. Je ne pourrai plus venir te dépanner en informatique mais c'est en partie grâce à toi que je garderai le souvenir d'une équipe géniale au LCM.

Je remercie bien évidemment tous les membres du LCM pour ces années passées en leur compagnie :

Je ne peux pas oublier cette enseignante d'IUT, **Caroline Magnier**, qui m'a fait découvrir le LCM pour mon stage de M1. Aussitôt découvert, aussitôt adopté ! Pour la science bien sûr, pour tous ces petits trucs de paillasse bien utiles, mais aussi pour toutes les discussions et plaisanteries qu'on a pu avoir, tu as les remerciements d'un chaton ;)

Toute la vie du laboratoire ne serait pas la même sans **Emilie Kolodziej**. Je tiens à te remercier pour ton aide précieuse durant mon passage, mais aussi au-delà du travail, merci pour ta gentillesse, pour les longs repas au CESFO, pour ton aide en mots croisés. Devant ces petites grilles je me suis senti ridicule bien des fois (je crois que c'est peine perdue, je n'y arriverai pas ^^).

Mansoura, notre maman à tous, avec toi mon séjour à l'ICMMO aura été formidable. Je ne pourrais pas dresser la liste de tout ce pour quoi je voudrais te remercier tellement tu as été disponible et serviable. Par moment inquiète et rassurante quand ça n'allait pas, heureuse quand ça allait et toujours là pour nous, merci pour tout !

Romain, râleur par excellence, on ne se connaît que depuis un an, mais on a vite su s'entendre. Merci pour toutes ces discussions, de tout, de rien, surtout durant ma rédaction où j'en avais vraiment besoin, et pour avoir tenté d'ajouter un peu de bleu à mon environnement de pages blanches et de grisaille parisienne. Merci pour ces soirées où tu as essayé, en vain, de me faire suivre le rugby, et aux autres aussi et enfin bon courage pour ta fin de thèse.

Je tiens également à remercier mes collègues de bureau et de thèse **Huong**, **Weihzen** et **Houssein** pour tout ce qu'on a pu partager. Huong tes petites blagues vont me manquer c'est certain, Weihzen tu as changé de bureau sur la fin (petit clin d'œil à Marine ^^) mais j'appréciais toujours autant nos discussions sur la Chine, enfin Houssein c'était toujours agréable de discuter avec toi, je suis déjà nostalgique de tes « halala, c'est null ! Ca marche pas ».

Je souhaite une très bonne thèse à **Clément** qui poursuit la thématique. J'espère que tu ne m'en veux pas pour t'avoir taquiné plus d'une fois, mais c'est ce qu'il en coûte de partager à la fois mon bureau et mon labo. Merci pour nos échanges, pour avoir partagé (envahi ?) le laboratoire central et pour m'avoir supporté durant ce temps. Bon courage pour la suite.

Je remercie bien évidemment tous les non permanents qui ont fortement contribué à faire de ces trois ans une belle expérience humaine, je pense notamment à **Bastien** et à **Guillaume**, exilés dans l'autre aile, pour quelques soirées, pour des retours chaotiques ou pour des discussions historiques.

Mais également ceux qui sont partis. **Amélia**, merci de m'avoir tenu compagnie durant mes deux premières années de thèse. Merci pour tous ces moments, pour nos nombreuses questions existentielles sur le chemin du CESFO et pour ces souvenirs de randonnée dans les Alpes. **Justine**, une petite exception ici car tu ne faisais pas partie de l'équipe mais j'ai passé des moments absolument géniaux avec toi ! Nos petites pauses au soleil adossés au 430 me manquaient, à très bientôt en Belgique ou ailleurs !

Je ne peux pas oublier les post-docs qui sont passés au laboratoire en commençant par **Pascal**, **Amandine**, **Marc** et **Elise** avec qui j'ai partagé le laboratoire, merci pour l'animation que vous avez su y mettre mais surtout merci pour tout ce que j'ai pu apprendre de votre expérience. **Elena**, merci pour nos nombreuses discussions et pour m'avoir supporté comme voisin de bureau durant tout ton passage. **Violeta**, merci pour ta bonne humeur, toujours au top, et pour ce rayon de soleil que tu amenais toujours avec toi. **Dorian**, que j'ai rencontré à mon tout début au laboratoire, merci pour m'avoir permis de m'intégrer aussi rapidement à l'équipe, mais aussi pour ton dynamisme et pour tes nombreuses idées en chimie.

Merci également à tous les stagiaires qui ont pu passer au laboratoire et qui, même pour quelques mois seulement, y ont apporté leur sympathie et leur bonne humeur, **Marine**, **Robert**, **David**, **Carina**, **Laura**, **Audrey**, **Marie**, **Alessandro**, **Filippo** … et tous ceux que j'oublie peut-être (pardon …).

Et enfin une ovation (si si vraiment !) à **l'intégralité des permanents du laboratoire** pour avoir construit et maintenu une équipe aussi formidable que celle-ci, dans laquelle j'ai pu passer tellement de moments absolument géniaux et que je ne suis pas près d'oublier. Merci sincèrement pour tout ce que vous avez pu m'apporter et je vous souhaite à tous une très bonne continuation !

Table des matières

Liste des abbréviations

Ac	acétyle
Ae	alcalino-terreux
Alk	alkyle
Ar	aryle
BINAP	1,1′-binaphthyl-2,2′-bis(diphenylphosphine)
BINOL	1,1’-bis(2-naphtol)
BINAM	1,1’-binaphtyl-2,2-diamine
Bn	benzyle
Boc	*tert*-butoxycarbonyle
n-BuLi	*n*-butyllithium
néo-Pent	2,2-diméthylpropyle
cat.	catalyseur
cod	cyclooctadiène
conv.	conversion
Cp	cyclopentadiènyle
Cp*	(pentaméthyl)cyclopentadiènyle
C_q	carbone quaternaire
Cy	cyclohexyle
Cyp	cyclopentyle
DCM	dichlorométhane

DIPA	diisopropylamine
ee	excès énantiomérique
éq.	équivalent
h	heure
HPLC	chromatographie liquide haute performance
KHMDS	hexaméthyldisilylamidure de potassium
LiHMDS	hexaméthyldisilylamidure de lithium
Ln	terres rares
Mes	mésityle
Ms	méthanesulfonyle
MT	métal de transition
Napht	naphtyle
NMP	N-méthyl-2-pyrrolidinone
Tf	trifluorométhanesulfonyle
Ph	phényle
PMB	*para*-méthoxybenzyle
ppm	partie par million
p-TSA	acide paratoluènesulfonique
rac.	racémique
rd	rapport diastéréoisomérique
rdt	rendement
RMN	résonance magnétique nucléaire
ta.	température ambiante

THF	tétrahydrofurane
TLC	chromatographie sur couche mince
TMEDA	(tétraméthyl)éthylènediamine
TMS	tétraméthylsilane
TOF	« turnover frequency », nombre de cycle catalytique par unité de temps
Tos	*para*-toluènesulfonyle

Chapitre I

La réaction catalysée d'hydroamination des alcènes : Introduction bibliographique

La réaction d'hydroamination des alcènes (HA) consiste en l'addition d'une liaison N-H sur une double liaison carbone-carbone insaturée (Schéma 1).

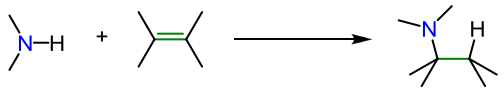


Schéma 1 : Présentation générale de la réaction d'hydroamination

Elle permet d'accéder à une large variété de produits aminés d'intérêt industriel, synthétique ou pharmacologique[1], en une seule étape économe en atomes et à partir de précurseurs simples. Cependant bien que cette réaction soit thermodynamiquement favorable (ΔG^0 = -14,7 kJ.mol^{-1}, pour l'addition de l'ammoniac sur le 2,3-diméthylbut-2-ène[2]), la forte répulsion entre les nuages électroniques de l'azote et de la double liaison conduit à la présence d'une haute barrière d'activation. Cette restriction ne peut pas être dépassée par simple chauffage thermique du fait d'une différence d'entropie défavorable. A ce titre la mise au point de procédés permettant la catalyse de cette réaction est fondamentale pour son développement.

Le catalyseur peut généralement diminuer la barrière d'activation de la réaction d'hydroamination selon deux voies distinctes. L'une repose sur l'augmentation de la nucléophilie de l'amine, pour favoriser son addition sur l'oléfine, tandis que l'autre se base sur l'augmentation de l'électrophilie de la double liaison afin de la rendre plus prompte à l'attaque de l'azote (Schéma 2). Cette étape d'addition de l'amine peut se produire sur l'une

[1] (a) T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 675. (b) K. C. Hultzsch, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, *346*, 367. (c) T. E. Müller, K.C. Hultzsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem Rev.*, **2008**, *108*, 3795. (d) S. R. Chemler, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7* , 3009. (e) J. S. Yadav, A. Anthony, T. S. Rao, B. V. S. Reddy, *Top. Organomet. Chem.*, **2011**, 16. (f) J. Hannedouche, E. Schulz, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 4972. (g) N. Nishina, Y. Yamamoto, *Top. Organomet. Chem.*, **2013**, *43*, 115. (h) A. L. Reznichenko, A. J. Nawara-Hultzsch, K. C. Hultzsch, *Top. Curr. Chem.*, **2014**, *343*, 191.

[2] D. Steinborn, R. Taube, *Z. Chem.*, **1986**, *26*, 349

comme l'autre des extrémités de la double liaison en fonction du mécanisme conduisant à des produits différents dans le cas d'un alcène non symétrique. Certains de ces mécanismes seront abordés succinctement dans la suite de ce chapitre tandis que ceux concernant plus spécifiquement la réactivité des métaux des groupes 1 à 5 seront discutés de manière plus détaillée au cours du Chapitre II (page 45) de cette thèse.

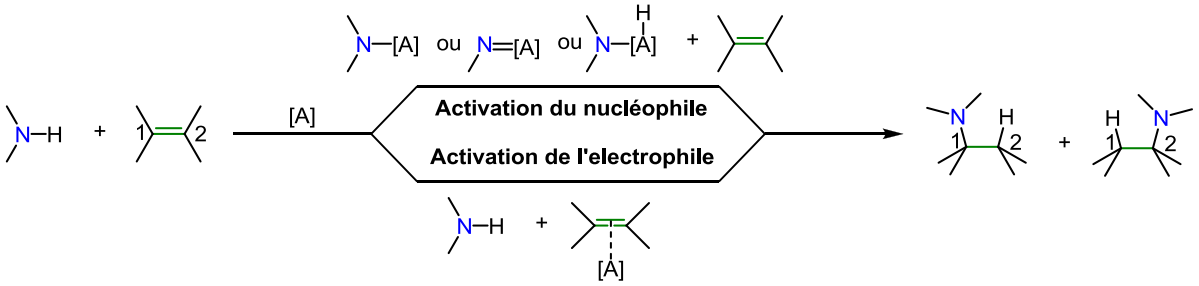


Schéma 2 : Présentation de différentes voies d'activation

La catalyse organométallique apparaît comme une solution de choix pour activer l'un comme l'autre des partenaires et en conséquence elle a été bien plus développée depuis les débuts de la thématique que d'autres voies purement organiques[3] ou photochimiques[4] explorées plus récemment.

Au cours de ce chapitre une présentation non exhaustive de différents systèmes catalytiques, classés par catégorie de métaux, sera exposée afin d'apporter une vue globale sur les avantages et les inconvénients que peuvent présenter certaines classes de métaux dans la catalyse de la réaction d'HA des alcènes.

I) Réaction d'HA catalysée par des complexes de métaux de transition des groupes 8 à 12.

La grande diversité des métaux de transition et leur versatilité dans de nombreuses transformations leur a permis d'acquérir une importance considérable dans le développement de la catalyse organométallique. De nombreux catalyseurs d'HA ont ainsi été mis au point à partir des métaux des groupes 8 à 12.

---

[3] (a) Z. S. Qureshi, K. M. Deshmukh, P. J. Tambade, K. P. Dhake, B. M. Bhanage, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 6233. (b) A. R. Brown, C. Uyeda, C. A. Brotherton, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 6747. (c) I. Dion, J.-F. Vincent-Rocan, L. Zhang, P. H. Cebrowski, M.-E. Lebrun, J. Y. Pfeiffer, A.-C. Bédard, A. M. Beauchemin, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 12735. (d) A. M. Beauchemin, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 7039. (e) J. Zhao, C. Sun, N. Sun, L. Meng, D. Chen, *Int. J. Quant. Chem.*, **2013**, *113*, 2457. (f) C. Clavette, J.-F. Vincent Rocan, A. M. Beauchemin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 12705. (g) G.-Q. Liu, B. Cui, H. Sun, Y.-M. Li, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 5696. (h) Y.-M. Wang, T.-T. Li, G.-Q. Liu, L. Duan, L. Li, Y.-M. Li, *RCS Adv.*, **2014**, *4*, 9517.

[4] (a) J. Moran, P. H. Cebrowski, A. M. Beauchemin, *J. Org. Chem.*, **2007**, *73*, 1004. (b) T. M. Nguyen, D. A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 9588. (c) T. M. Nguyen, N. Manohar, D. A. Nicewicz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 6198.

Deux mécanismes sont communément proposés pour la catalyse par les métaux de transition (Schéma 3). L'un passe par l'activation de l'oléfine par coordination, une fois activée l'attaque de l'azote peut se faire soit selon un mécanisme par sphère externe par une amine libre, soit en sphère interne dans le cas d'une pré-coordination de l'amine au centre métallique.[5] Dans les deux cas le produit d'HA peut être ensuite libéré de l'espèce **A** par la rupture de la liaison M-C. L'espèce **A** peut également donner lieu à une réaction secondaire de β-H élimination conduisant à la formation d'un produit insaturé. La seconde voie d'activation de la réaction d'HA procède par addition oxydante de l'amine[6] sur le métal qui après insertion migratoire de l'oléfine dans la liaison M-N et élimination réductrice permet d'obtenir le produit d'HA.

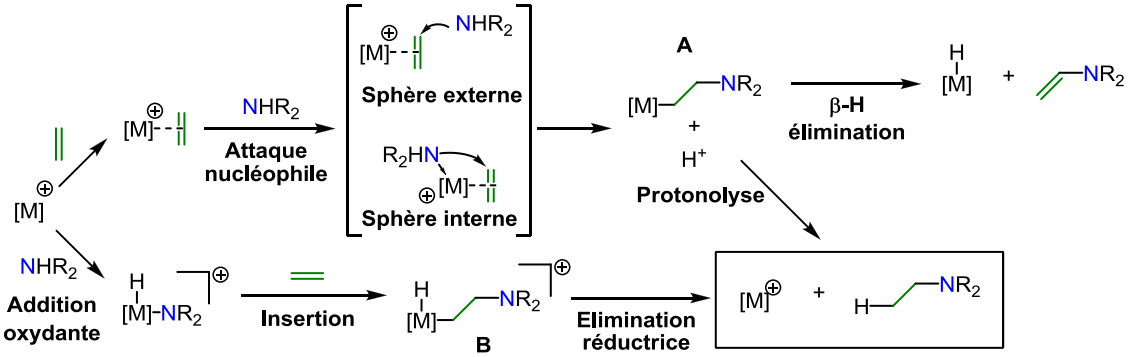


Schéma 3 : Réactivités envisageables avec les métaux de transition

Parmi le développement de catalyseurs basés sur les métaux de transition des groupes 8 à 12, les complexes de métaux nobles ont été particulièrement étudiés. Mais les métaux de la 4ème période attirent une attention croissante dans le développement de nouveaux catalyseurs.

1. Utilisation de complexes de métaux nobles

Les métaux nobles possèdent de bonnes activités en réaction de catalyse intermoléculaire ainsi qu'une sensibilité modérée à l'oxygène comme à l'humidité ou encore une bonne tolérance de groupements fonctionnels. Ces avantages contribuent à accroître leur attractivité. Mais ils souffrent malgré tout de quelques limitations notamment la présence de

[5] (a) T. E. Müller, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5961. (b) T. E. Müller, M. Grosche, E. Herdtweck, A.-K. Pleier, E. Walter, Y.-K. Yan, *Organometallics*, **2000**, *19*, 170.
[6] (a) A. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 6738. (b) M. Beller, H. Trauthwein, M. Eichberger, C. Breindl, J. Herwig, T. E. Müller, O. R. Thiel, *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 1306. (c) M. Beller, M. Eichberger, H. Trauthwein, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 2225.

réactivités secondaires comme la β-H élimination, ou encore, pour la grande majorité des systèmes, la nécessité d'utiliser des amines désactivées.

La capacité des métaux nobles à activer une double liaison carbone-carbone pour permettre l'attaque d'une amine a été révélée par les groupes de Stern[7], Panunzi[8], Åkermark[9] et Hegedus[10] lors de l'utilisation de sels de palladium ou de platine en quantité stœchiométrique. Par la suite, le fort engouement pour les métaux nobles en catalyse organométallique a conduit au développement d'une vaste quantité de catalyseurs offrant des réactivités différentes dont une partie va être présentée.

1.1. Application dans la version intermoléculaire de la réaction d'hydroamination.

1.1.1. Addition de sélectivité Markovnikov

L'addition de l'amine sur la position la plus encombrée de l'oléfine, pour conduire au produit dit de régiosélectivité Markovnikov (Schéma 4), est une réactivité majoritairement observée avec des catalyseurs de type acide de Lewis. Les complexes les plus représentés pour activer les liaisons multiples carbone-carbone selon ce type de voie sont basés sur des métaux nobles.

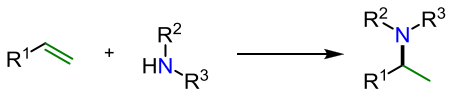


Schéma 4 : Addition intermoléculaire de sélectivité Markovnikov

La réaction entre la tosylamine et des oléfines catalysée par un phosphite d'or (I) (Schéma 5) présentée par le groupe de Nàjera[11] peut illustrer cette réactivité.

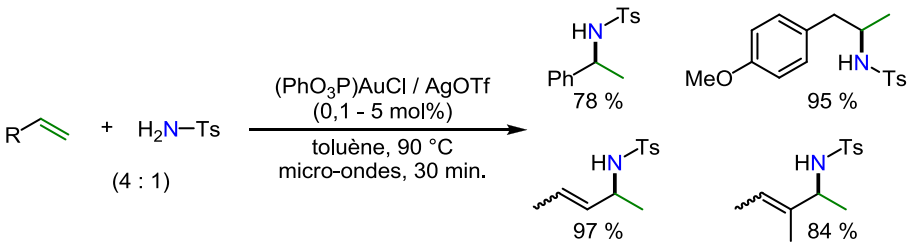


Schéma 5 : Exemple d'addition intermoléculaire de sélectivité Markovnikov catalysée à l'or(I)

[7] E. W. Stern, M. L. Spector, *Proc. Chem. Soc.*, **1971**, 370.
[8] A. Panunzi, A. De Renzi, R. Palumbo, G. Paiaro, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 3879.
[9] B. Åkermark, J. E. Bäckvall, L. S. Hegedus, K. Zetterberg, K. Siirala-Hansén, K. Sjöberg, *J. Organomet. Chem.*, **1974**, *72*, 127.
[10] L. S. Hegedus, G. F. Allen, J. J. Bozell, E. L. Waterman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 5800.
[11] (a) X. Giner, C. Nájera, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2919. (b) X. Giner, C. Nájera, G. Kovács, A. Lledós, G. Ujaque, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 3451.

D'excellentes conversions sont obtenues sous irradiation micro-ondes en seulement 30 minutes pour ce système. Le mécanisme proposé passe par une première étape d'activation de l'oléfine par le phosphite d'or cationique généré *in-situ*, suivi d'une attaque de la tosylamine, par sphère externe, sur la position interne de la double liaison carbone-carbone. Une dernière étape de transfert de proton permet de fournir le produit d'hydroamination et de régénérer le catalyseur.

Ce système ne fonctionne en revanche qu'avec des amines appauvries en électrons et cette caractéristique est commune aux métaux nobles pour lesquels, dans la majorité des cas, la présence d'une amine trop riche en électrons empoisonne le catalyseur.

Cette réactivité d'addition intermoléculaire de sélectivité Markovnikov est une réactivité classique pour les métaux nobles,[12] et une version asymétrique de la réaction a pu être réalisée suite à l'utilisation de complexes chiraux d'or[13], de palladium[14] ou d'iridium. [15]

1.1.2. Addition de sélectivité anti-Markovnikov

Il a été présenté que la réaction d'hydroamination intermoléculaire de sélectivité Markovnikov était l'une des plus développée, mais la formation du produit de sélectivité opposée peu également être envisagée.

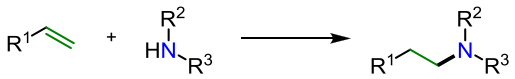


Schéma 6 : Addition intermoléculaire de sélectivité anti-Markovnikov

Bien que ce type de réactivité soit beaucoup moins observé avec les métaux nobles, certains catalyseurs permettent tout de même d'accéder aux produits linéaires comme les complexes de ruthénium[16] et de rhodium[17] (Figure 1).

---

[12] (a) J. Zhang, C.-G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1798. (b) X.-Y. Liu, C.-H. Li, C.-M. Che, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2707. (c) (d) Y. Uchimaru, *Chem. Commun*, **1999**, 1133. (e) J.-J. Brunet, N. C. Chu, O. Diallo, *Organometallics*, **2005**, *24*, 3104. (f) H. Qian, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2635. (g) D. Karshtedt, A. T. Bell, T. D. Tilley, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 12640. (h) C. S. Sevov, J. (S.) Zhou, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 11960.

[13] (a) J. Zhou, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 12220. (b) Z. Zhang, S. D. Lee, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 5372.

[14] A. Hu, M. Ogasawara, T. Sakamoto, A. Okada, K. Nakajima, T. Takahashi, W. Lin, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 2051.

[15] C. S. Sevov, J. (S.) Zhou, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 3200.

[16] (a) J. Takaya, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 5756. (b) M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 2702.

[17] M. Utsunomiya, R. Kuwano, M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 5608.

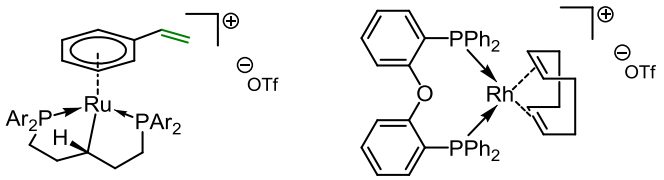


Figure 1 : Structure de complexes permettant de promouvoir une addition intermoléculaire de sélectivité anti-Markovnikov

1.2. Réaction de cyclohydroamination des alcènes catalysée par des complexes de métaux nobles

Les réactions de cyclohydroamination peuvent conduire à deux types de sélectivités en fonction du côté d'attaque de l'atome d'azote sur la double liaison carbone-carbone. Bien que les réactions de cyclisation de type *endo* soient des exceptions au regard des cyclisations de sélectivité *exo*, les deux vont être présentée ici.

1.2.1. Cyclisation de type 5- ou 6-exo-trig

De manière générale les réactions de cyclohydroamination conduisent pratiquement exclusivement à une sélectivité de type *exo*, correspondant à l'attaque de l'amine sur l'atome de carbone de la double liaison permettant de conduire au cycle le plus contraint (Schéma 7).

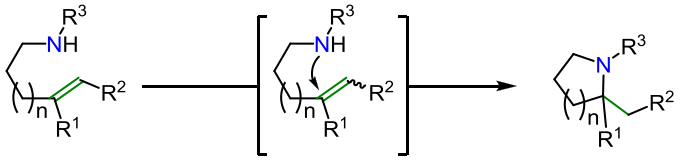


Schéma 7 : Addition intramoléculaire de sélectivité Markovnikov

De nombreux catalyseurs à base de métaux nobles sont capables de promouvoir cette transformation comme par exemple le complexe de ruthénium exposé au (Schéma 8).[18]

[18] L. D. Julian, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 13813.

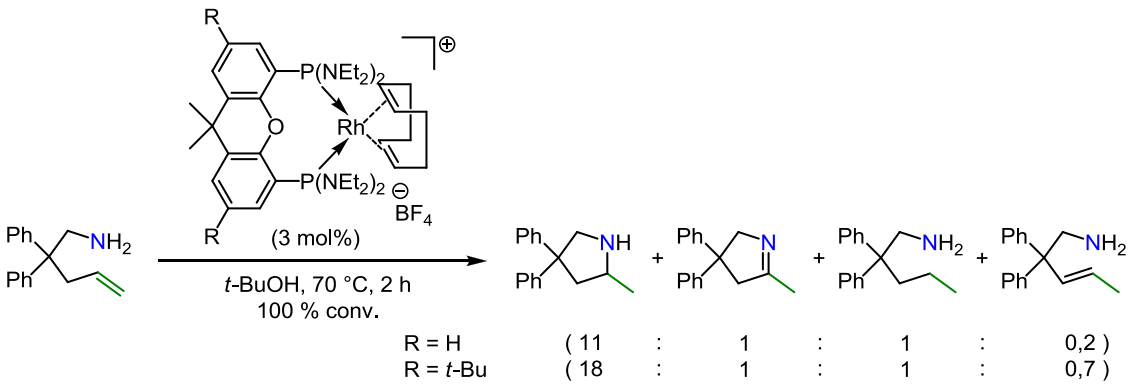


Schéma 8 : Exemple d'addition intramoléculaire de sélectivité Markovnikov offrant un mélange de produits

Comme il a été mentionné dans l'introduction, la coexistence d'un mécanisme de β-H élimination concomitant avec celui de formation du produit d'hydroamination peut conduire à un mélange de sous-produits. L'exemple présenté au Schéma 8 illustre cette réactivité. Malgré le mélange de produits obtenus, ce résultat est particulièrement notable car peu de complexes de métaux nobles[19] sont actifs en présence d'amines riches en électrons.

Le premier exemple de catalyse intramoléculaire énantiosélective à partir de métaux nobles est publié par Buchwald[20] et *al*. en 2010. Par l'association de $[Rh(cod)_2]BF_4$ et d'un ligand bidente décrit au *Schéma 9*, de bons excès énantiomériques sont obtenus lors de la cyclisation d'amines benzyliques sur des oléfines intramoléculaires.

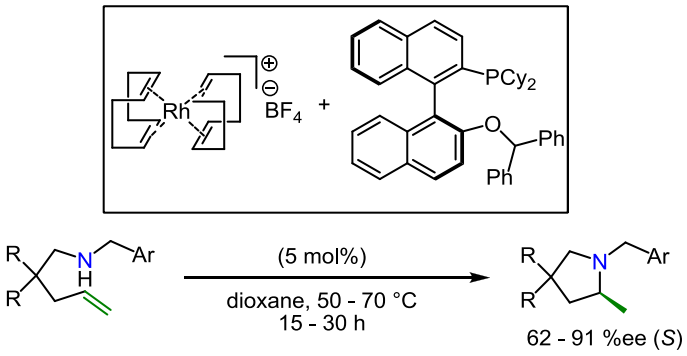


Schéma 9 : Exemple d'addition intramoléculaire asymétrique de sélectivité Markovnikov

[19] (a) Z. Liu, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 1570. (b) C. F. Bender, W. B. Hudson, R. A. Widenhoefer, *Organometallics*, **2008**, *27*, 2356. (c) F. E. Michael, B. M. Cochran, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 4246. (d) B. M. Cochran, F. E. Michael, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 2786. (e) R. L. LaLonde, W. E. Jr. Brenzovich, D. Benitez, E. Tkatchouk, K. Kelley, W. A. III Goddard, F. D. Toste, *Chem. Sci.*, **2010**, *1*, 226.
[20] X. Shen, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 564.

Plus récemment, le groupe de Widenhoefer[21] obtient des excès similaires avec des aminopentènes appauvris en électrons (Schéma 10)

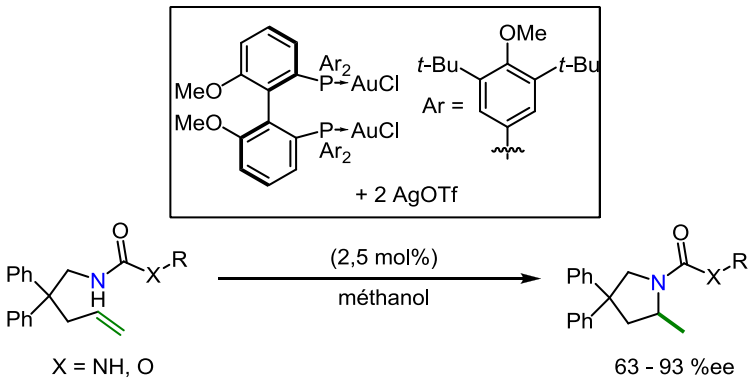


Schéma 10 : Exemple d'addition intramoléculaire asymétrique de sélectivité Markovnikov

Au-delà du fait que les systèmes présentés conduisent à des excès énantiomériques notables pour cette transformation, il est également possible de voir sur ces exemples la bonne tolérance de groupements fonctionnels qu'offrent de manière plus générale les catalyseurs basés sur les métaux nobles.

1.2.2. Cyclisation de type 5- ou 6-endo-trig.

A l'inverse de la transformation présentée précédemment, les cyclisations de sélectivité *endo* incluent les deux atomes de carbone constituant initialement la double liaison dans le cycle formé (Schéma 11).

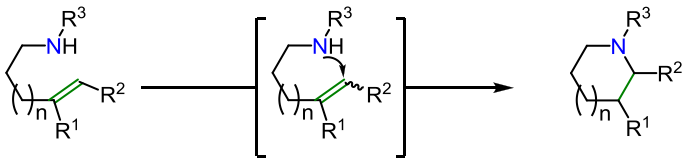


Schéma 11 : Addition intramoléculaire de sélectivité anti-Markovnikov

Seul un exemple[22] de système catalytique, obtenu par l'association de $[Rh(cod)_2]BF_4$ avec une diphosphine (Schéma 12), a été rapporté pour conduire à cette sélectivité *endo* sur le substrat spécifique présenté ci dessous.

[21] S. Du Lee, J. C. Timmerman, R. A. Widenhoefer, *Adv. Synth. Catal.*, **2014** DOI 10.1002/adsc.201400268
[22] A. Takemiya, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 6042.

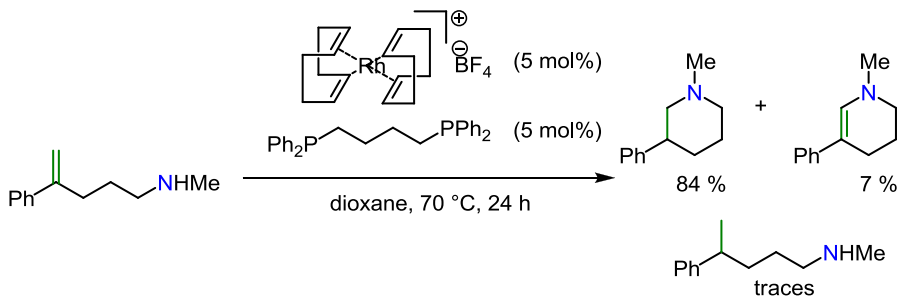


Schéma 12 : Exemple d'addition intramoléculaire de sélectivité anti-Markovnikov

1.3. Conclusion

Il a été montré que les complexes de métaux nobles peuvent posséder des activités intéressantes en réaction d'hydroamination, malgré le fait que la majorité des systèmes catalytiques soient limités par la nucléophilie de l'azote. Cependant bien que les systèmes catalytiques mis au point permettent de fournir des exemples pour tous les types de réactivité, l'activité des catalyseurs, pour une réaction donnée, reste très fortement liée à l'association d'un métal et d'un ligand spécifique.

2. Catalyse par des complexes organométalliques de la 4ème période

Les métaux de la 4ème période présentent l'avantage d'être plus économiques que la majeure partie des métaux nobles, mais ils ont également été beaucoup moins développés que ces derniers.

2.1. Développement de la catalyse au fer

Le premier exemple de catalyse de la réaction d'HA promue par le fer est publié par l'équipe de Takaki[23]. A partir de l'utilisation de chlorure de fer (III) hydraté ils réalisent la cyclisation d'un panel d'amines tosylées (Schéma 13).

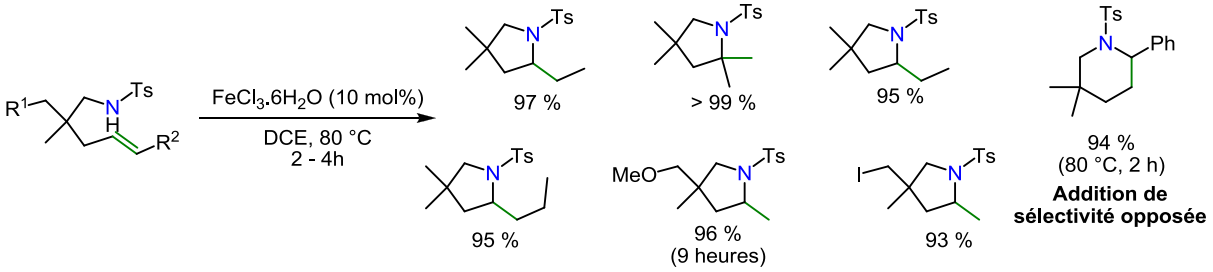


Schéma 13 : Exemple de catalyse de la réaction d'hydroamination intramoléculaire catalysée au fer(III)

[23] K. Komeyama, T. Morimoto, K. Takaki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 2938.

Mais alors que la réaction est régiospécifique en faveur du produit 5-*exo-trig* pour les aminopentènes lorsque R^2 est une chaîne alkyle, la sélectivité est inversée vers le produit 6-*endo-trig* lorsque R^2 est remplacé par un phényle conduisant à la pipéridine correspondante. D'autre part un mélange de produits issus des voies 5-*exo-trig* et 6-*exo-trig* est obtenu lors de la cyclisation d'aminohexène ou d'aminoheptène après isomérisation de la double liaison. Le groupe de Prim et Campagne[24] montre que le chlorure de fer (III) permet également de catalyser l'addition Markovnikov intermoléculaire d'amines désactivées sur des dérivés du styrène (Schéma 14).

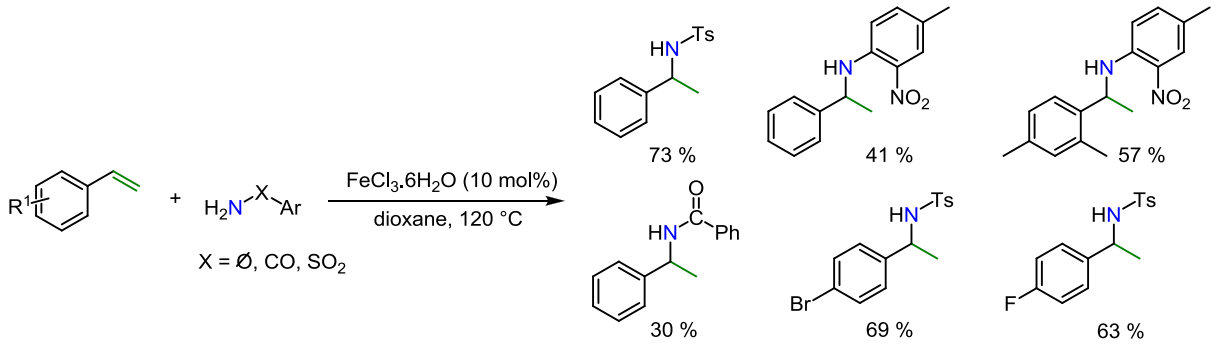


Schéma 14 : Exemple de catalyse de la réaction d'hydroamination intermoléculaire catalysée au fer(III)

Récemment au laboratoire un complexe de fer (II) capable de promouvoir la cyclohydroamination 5- ou 6-*exo-trig* d'amines nucléophiles (Schéma 15) a été mis au point.[25]

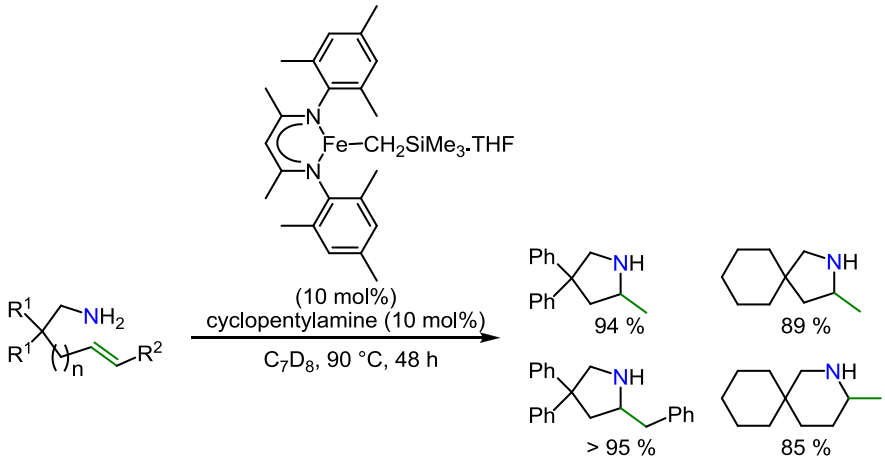


Schéma 15 : Exemple de catalyse de la réaction d'hydroamination intramoléculaire catalysée au fer(II)

[24] (a) J. Michaux, V. Terrasson, S. Marque, J. Wehbe, D. Prim, J.-M. Campagne, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2601. (b) C. Dal Zotto, J. Michaux, A. Zarate-Ruiz, E. Gayon, D. Virieux, J.-M. Campagne, G. Pieters, A. Gaucher, D. Prim, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, *696*, 296.
[25] E. Bernoud, P. Oulié, R. Guillot, M. Mellah, J. Hannedouche, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 4930.

L'ajout d'une quantité catalytique d'un donneur de protons (cyclopentylamine) permet de limiter la formation de sous-produits notamment dus à une réactivité de β-H élimination. Ce complexe de fer (II) constitue le premier complexe basé sur ce métal capable de catalyser la réaction de cyclohydroamination d'alcènes en présence d'amines primaires non désactivées.

2.2. Catalyse d'HA par des complexes de nickel

Alors que des calculs DFT comparant les métaux des groupes 9 (Co, Rh et Ir) et 10 (Ni, Pd et Pt), placent le nickel comme potentiellement l'un des meilleurs métaux pour la catalyse d'addition de l'ammoniac sur l'éthylène,[26] aucun catalyseur de la bibliographie ne fait état d'une activité d'un catalyseur de nickel avec des oléfines non activées.[27] Seul Hartwig[28] et *al*. obtiennent une réactivité avec des diènes cycliques (Schéma 16).

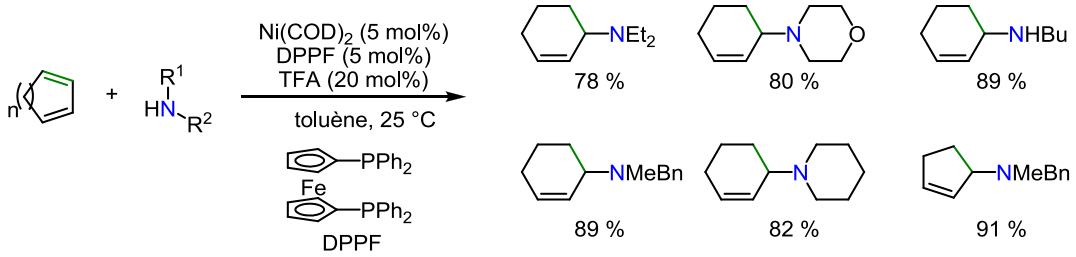


Schéma 16 : Exemple de catalyse de la réaction d'hydroamination intermoléculaire catalysée au nickel(0)

2.3. Réaction d'HA cupro-catalysée

Pour ce qui est de la catalyse au cuivre quelques systèmes intéressants ont été développés comme par exemple l'association de cuivre (II) triflate avec du binap[29] pour catalyser la réaction intermoléculaire d'addition de tosylamines sur des dérivés du styrène conduisant aux produits de régiosélectivité Markovnikov (Schéma 17, partie gauche). De manière intéressante le complexe NHC de cuivre (I)[30] offre une régiosélectivité opposée lors de l'utilisation de benzylamine (Schéma 17, partie droite).

[26] H. M. Senn, P. E. Blöchl, A. Togni, *J. Am. Chem. Soc*., **2000**, *122*, 4098.
[27] Quelques exemples de catalyse avec des oléfines activées : (a) L. Fadini, A. Togni, *Chem. Commun*, **2003**, 30. (b) L. Fadini, A. Togni, Helv. Chim. Acta, **2007**, 90, 411. (c) L. Fadini, A. Togni, *Tetrahedron : Asymmetry*, **2008**, *19*, 2555. (d) A. Castonguay, D. M. Spasyuk, N. Madern, A. L. Beauchamp, D. Zargarian, *Organometallics*, **2009**, *28*, 2134. (e) C. Dash, M. M. Shaikh, R. J. Butcher, P. Ghosh, *Dalton Trans*., **2010**, *39*, 2515. (f) A. Reyes-Sánchez, I. García-Ventura, J. J. García, *Dalton Trans.*, **2014**, *43*, 1762.
[28] J. Pawlas, Y. Nakao, M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc*., **2002**, *124*, 3669.
[29] J. G. Taylor, N. Whittall, K. K. (M.) Hii, *Org. Lett*., **2006**, *8*, 3561.
[30] C. Munro-Leighton, S. A. Delp, N. M. Alsop, E. D. Blue, T. B. Gunnoe, *Chem. Commun*, **2008**, 111.

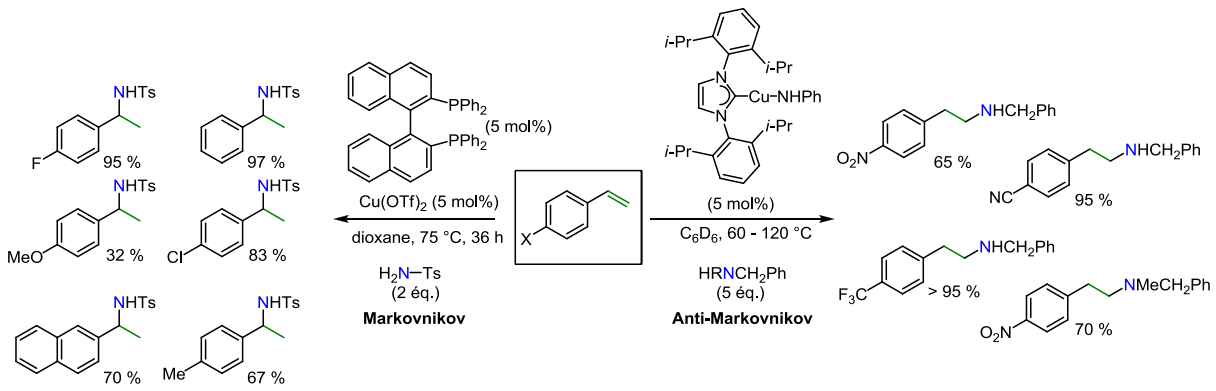


Schéma 17 : Modification de la sélectivité d'addition à partir d'une catalyse soit au cuivre(II), soit au cuivre(I)

Au-delà de la réaction intermoléculaire, des procédures efficaces ont été développées pour la réaction de cyclohydroamination de sulfonamides, comme celle développée par le groupe de Chemler.[31] Les travaux de Sawamura et *al.*[32] montrent qu'une combinaison du ligand xantphos avec la source de cuivre (I) Cu(O-*t*-Bu) est capable de catalyser la réaction d'HA intramoléculaire d'amines secondaires nucléophiles (Schéma 18).

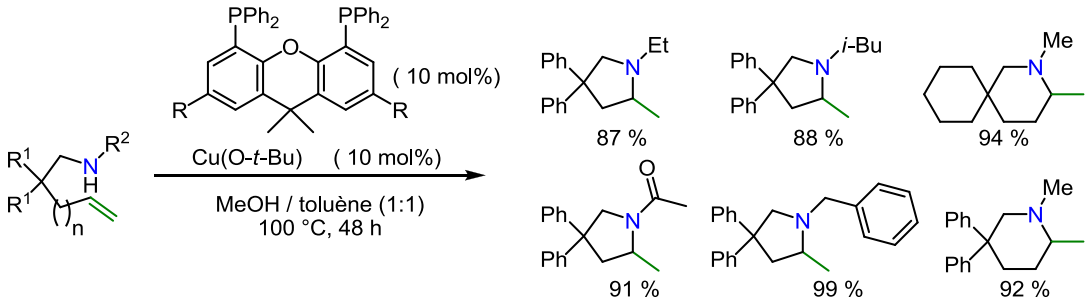


Schéma 18 : Exemple de catalyse d'hydroamination par du cuivre(I) avec des amines nucléophiles

Récemment des exemples d'hydroamination formelle racémique[33] ou chirale[34] utilisant des amines électrophiles (hydroxylamine) ont également été rapportés.

2.4. Systèmes catalytiques à base de zinc

Le zinc[35] constitue avec le cuivre le métal le plus utilisé de cette catégorie pour catalyser la réaction d'HA, dont la majorité des complexes catalyse la réaction de cyclisation

[31] (a) S. R. Chemler, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, *696*, 150. (b) B. W. Turnpenny, K. L. Hyman, S. R. Chemler, *Organometallics*, **2012**, *31*, 7819.
[32] H. Ohmiya, T. Moriya, M. Sawamura, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2145.
[33] (a) R. P. Rucker, A. M. Whittaker, H. Dang, G. Lalic, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 6571. (b).
[34] (a) Y. Miki, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 10830. (b) K. D. Hesp, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 2043. (c) S. Zhu, N. Niljianskul, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 15746. (d) Y. Miki, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1498.
[35] T. Li, S. Schulz, P. W. Roesky, *Chem. Rev. Soc.*, **2012**, *41*, 3759.

5-*exo-trig*.[36] Le groupe de Thiel[37] a mis en évidence le passage par un mécanisme d'insertion migratoire 1,2 de l'oléfine dans la liaison Zn-N conduisant à la formation de l'intermédiaire Zn-alkyle, qu'ils ont pu isoler et caractériser. Le seul exemple[38] de catalyse asymétrique est apporté par le complexe bimétallique zinc-zinc, bien que les excès restent particulièrement limités (0 – 29 % ee, Schéma 19).

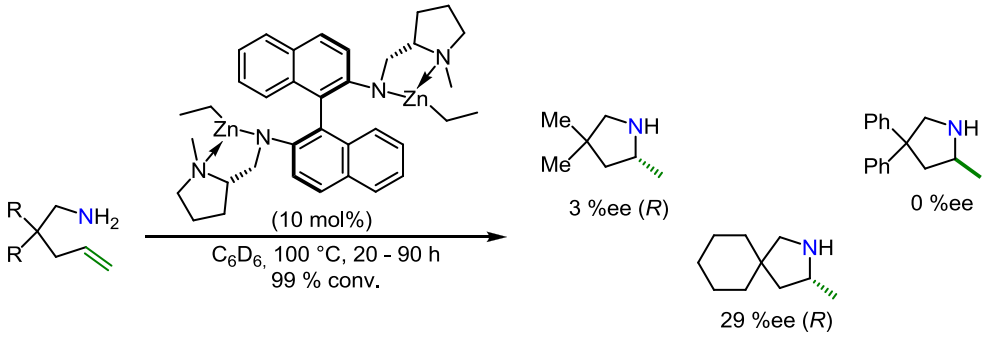


Schéma 19 : Seul exemple de catalyse asymétrique au zinc de la réaction d'hydroamination

Le triflate de zinc (II) a été rapporté par le groupe de Li[39] pour être capable de catalyser la réaction intermoléculaire de sélectivité Markovnikov d'addition d'anilines sur des dérivés du styrène.

3. Conclusion

Les systèmes catalytiques basés sur les métaux de la 4ème période des groupes 8 à 12 permettent de lever certaines restrictions rencontrées avec la catalyse par les métaux nobles comme l'utilisation d'amines riches en électrons. Mais relativement peu de systèmes actifs dans la réaction d'hydroamination ont été rapportés.

---

[36] (a) A. Zulys, M. Dochnahl, D. Hollmann, K. Löhnwitz, J.-S. Herrmann, P. W. Roesky, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 7794. (b) M. Dochnahl, J.-W. Pissarek, S. Blechert, K. Löhnwitz, P. W. Roesky, *Chem. Commun*, **2006**, 3405. (c) M. Dochnahl, K. Lönwitz, J.-W. Pissarek, M. Biyikal, S. R. Schulz, S. Schön, N. Meyer, P. W. Roesky, S. Blechert, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 6654. (d) M. Dochnahl, K. Löhnwitz, J.-W. Pissarek, P. W. Roesky, S. Blechert, *Dalton Trans.*, **2008**, 2844. (e) J.-W. Pissarek , D. Schlesiger, P. W. Roesky, S. Blechert, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 2081. (f) M. Dochnahl, K. Löhnwitz, A. Lühl, J.-W. Pissarek, M. Biyikal, P. W. Roesky, S. Blechert, *Organometallics*, **2012**, *29*, 2637. (g) J. Jenter, A. Lühl, P. W. Roesky, S. Blechert, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, *696*, 406. (h) G.-Q. Liu, W. Li, Y.-M. Wang, Z.-Y. Ding, Y.-M. Li, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 4393. (i) A. Mukherjee, T. K. Sen, P. Kr. Ghorai,P. P. Samuel, C. Schulzke, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 10530. (j) S. K. Mandal, A. Mukherjee, T. K. Sen, P. Kr. Ghorai, *Organometallics*, **2013**, *32*, 7213.

[37] S. Pillai Sarish, D. Schaffner, Y. Sun, W. R. Thiel, *Chem. Commun*, **2013**, *49*, 9672.

[38] P. Horrillo-Martínez, K. C. Hultzsch, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 2054.

[39] G.-Q. Liu, Y.-M. Li, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 7168.

II) Catalyse de la réaction d'HA des alcènes par des complexes de terres rares

Les terres rares constituent l'ensemble des métaux comprenant le groupe 3 (scandium et yttrium) ainsi que l'intégralité des lanthanides allant du lanthane au lutécium. Malgré la sensibilité générale des complexes de ce type de métaux et leur manque de tolérance vis-à-vis des groupements fonctionnels, leur activité remarquable, pour catalyser la réaction de cyclohydroamination d'aminoalcènes non activés, a stimulé la synthèse d'une quantité impressionnante de complexes ces dernières années, apportant dans le même temps de très bons résultats sur le contrôle de l'énantiosélectivité. Une présentation très succincte de la catalyse de la réaction intramoléculaire par les terres rares est détaillée dans la partie suivante tandis qu'une étude bibliographique plus détaillée de la version intermoléculaire de la réaction sera réalisée au cours du Chapitre IV (page 105) de ce manuscrit.

1. Applications dans la catalyse intramoléculaire

1.1. Utilisation des lanthanocènes en tant que précatalyseurs de la réaction d'HA intramoléculaire

A partir de l'utilisation de complexes de lanthanocènes, déjà connus dans la bibliographie pour leur activité dans des réactions d'oligomérisation d'oléfines,[40] l'équipe de Marks a réalisé des études particulièrement approfondies pour développer des catalyseurs basés sur les lanthanides pour la réaction d'HA intramoléculaire.[41] Il a pu être mis en évidence que la vitesse de la réaction augmentait, d'une part, avec la taille du métal (Schéma 20), mais aussi avec la diminution de l'encombrement stérique des ligands.

[40] (a) H. Mauermann, T. J. Marks, *Organometallics*, **1985**, *4*, 200. (b) G. Jeske, H. Lauke, H. Mauermann, P. N. Swepston, H. Schumann, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 8091. (c) G. Jeske, L. E. Schock, H. Mauermann, P. N. Swepston, H. Schumann, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 8103. (d) G. Jeske, H. Lauke, H. Mauermann, P. N. Swepston, H. Schumann, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 8111. (e) P. L. Watson, G. W. Parshall, *Acc. Chem. Res.*, **1985**, *18*, 51.

[41] (a) M. R. Gagné, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4108. (b) M. R. Gagné, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 275.

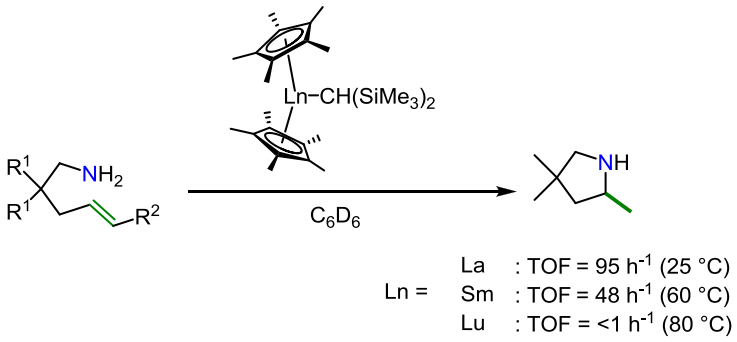


Schéma 20 : Exemple de catalyse de la réaction d'HA intramoléculaire par différents lanthanides

La substitution des ligands cyclopentadiènyles par les groupements chiraux[42] permet de réaliser ces transformations de manière énantiosélective (Schéma 21).

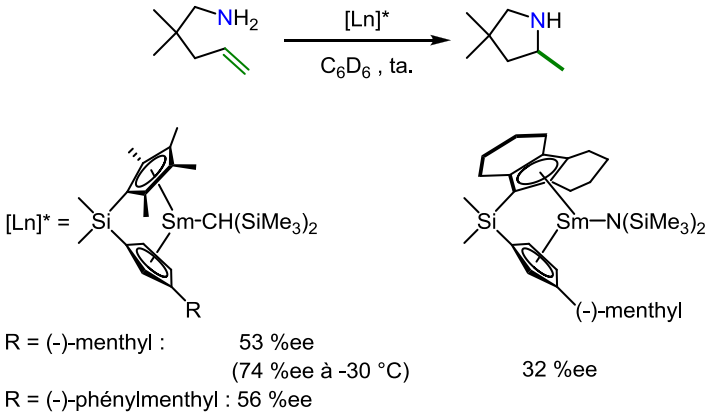


Schéma 21 : Exemples de ligands chiraux utilisés lors de catalyses asymétriques d'HA avec des complexes de lanthanides.

Bien que les lanthanocènes apportent de bons résultats en catalyse d'HA intramoléculaire, offrant des excès énantiomériques modérés, il a été montré que les catalyseurs racémisent[43] dans les conditions réactionnelles. Cette limitation a motivé le développement de nouveaux systèmes non métallocènes.

---

[42] (a) V. P. Conticello, L. Brard, M. A. Giardello, Y. Tsuji, M. Sabat, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 2761. (b) M. A. Giardello, V. P. Conticello, M. Sabat, A. L. Rheingold, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 10212. (c) M. A. Giardello, V. P. Conticello, L. Brard, M. R. Gagné, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 10241. (d) C. M. Haar, C. L. Stern, T. J. Marks, *Organometallics*, **1996**, *15*, 1765. (e) M. R. Douglass, M. Ogasawara, S. Hong, M. V. Metz, T. J. Marks, *Organometallics*, **2002**, *21*, 282. (f) S. Hong, T. J. Marks, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 673.

[43] J.-S. Ryu, T. J. Marks, F. E. McDonald, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 1038.

1.2. Développement des complexes non-lanthanocènes pour la catalyse de la réaction d'HA intramoléculaire.

Au début des années 2000, le groupe de Livinghouse publie les premiers catalyseurs non métallocènes pour la réaction d'hydroamination intramoléculaire[44]. A partir du précurseur homoleptique trisamido $Y\{N(SiMe_3)_2\}_3$ il a pu réaliser la synthèse d'une gamme de complexes trisamido-yttrium possédant des activités intéressantes dans la réaction d'hydroamination de divers substrats, dont un extrait des résultats a été repris au Schéma 22.

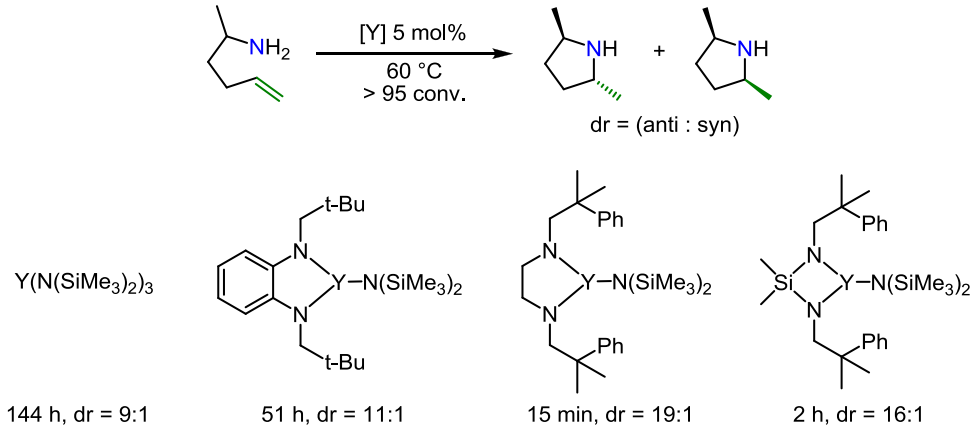


Schéma 22 : Exemple de précatalyseurs pour la réaction d'HA non lanthanocènes

Ce résultat a ouvert la voie au développement d'un large panel de nouveaux systèmes non métallocènes[1c] et de nombreux catalyseurs énantiosélectifs[45] pour la réaction de cyclohydroamination de sélectivité *exo*.

---

[44] (a) Y. K. Kim, T. Livinhouse, J. E. Bercaw, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 2933. (b) Y. K. Kim, T. Livinghouse, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 3654.

[45] (a) A. Otero, A. Lara-Sánchez, C. Nájera, J. Fernández-Baeza, I. Márquez-Segovia, J. A. Castro-Osma, J. Mártinez, L. F. Sánchez-Barba, A. M. Rodrígez, *Organometallics*, **2012**, *31*, 2244. (b) K. Manna, M. L. Kruse, A. D. Sadow, *ACS Catal*, **2011**, *1*, 1637. (c) P. Benndorf, J. Jenter, L. Zielke, P. W. Roesky, *Chem. Commun*, **2011**, *47*, 2574. (d) S. Hong, S. Tian, M. V. Metz, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc*., **2003**, *125*, 14768. (e) G. Zi, L. Xiang, H. Song, *Organometallics*, **2008**, *27*, 1242. (f) (i) J. Collin, J.-C. Daran, O. Jacquet, E. Schulz, A. Trifonov, *Chem. Eur. J*., **2005**, *11*, 3455. (g) I. Aillaud, J. Collin, C. Duhayon, R. Guillot, D. Lyubov, E. Schulz, A. Trifonov, *Chem. Eur. J*., **2008**, *14*, 2189. (h) D. Riegert, J. Collin, J.-C. Daran, T. Fillebeen, E. Schulz, D. Lyubov, G. Fukin, A. Trifonov, *Eur. J. Inorg. Chem*., **2007**, 1159. (i) I. Aillaud, J. Collin, J. Hannedouche, E. Schulz, A. Trifonov, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 4742. (j) Y. Chapurina, R. Guillot, D. Lyubov, A. Trifonov, J. Hannedouche, E. Schulz, *Dalton Trans*., **2013**, *42*, 507. (k) I. Aillaud, D. Lyubov, J. Collin, R. Guillot, J. Hannedouche, E. Schulz, A. Trifonov, *Organometallics*, **2008**, *27*, 5929. (l) C. Queffelec, F. Boeda, A. Pouilhès, A. Meddour, C. Kouklovsky, J. Hannedouche, J. Collin, E. Schulz, *Chem. Cat. Chem*., **2011**, *3*, 122. (m) Y. Chapurina, J. Hannedouche, J. Collin, R. Guillot, E. Schulz, A. Trifonov, *Chem. Commun*, **2010**, *46*, 6918. (n) Y. Chapurina, H. Ibrahim, R. Guillot, E. Kolodziej, J. Collin, A. Trifonov, E. Schulz, J. Hannedouche, *J. Org. Chem*., **2011**, *76*, 10163. (o) H. M. Lovick, D.-K. An, T. S. Livinghouse, *Dalton Trans*., **2011**, *40*, 7697. (p) J. Y. Kim, T. Livonghouse, *Org. Lett*., **2005**, *7*, 1737. (q) P. N. O'Shaughnessy, P. D. Knight, C. Morton, K. M. Gillespie, P. Scott, *Chem. Commun*, **2003**, 1770. *(R)* Q. Wang, L. Xiang, H. Song, G. Zi, *Inorg. Chem*., **2008**, *47*, 4319. (s) Y. Zhang, W. Yao, H. Li, Y. Mu, *Organometallics*, **2012**, *31*, 4670. (t) D. V. Vitanova, F. Hampel, K. C. Hultzsch, *J. Organomet, Chem*., **2011**, *696*, 321.

En utilisant un ligand, dérivé du BINOL, substitué en positions 3 et 3', Hultzsch *et al.*[46] ont pu synthétiser une série de complexes dont l'un est représenté en *Schéma 23*. Une attention particulière a été portée à ce système catalytique car c'est le seul, ayant été rapporté pour des terres rares, qui a permis la catalyse énantiosélective de la réaction d'hydroamination d'alcènes non activés à la fois de manière intramoléculaire et intermoléculaire.[47]

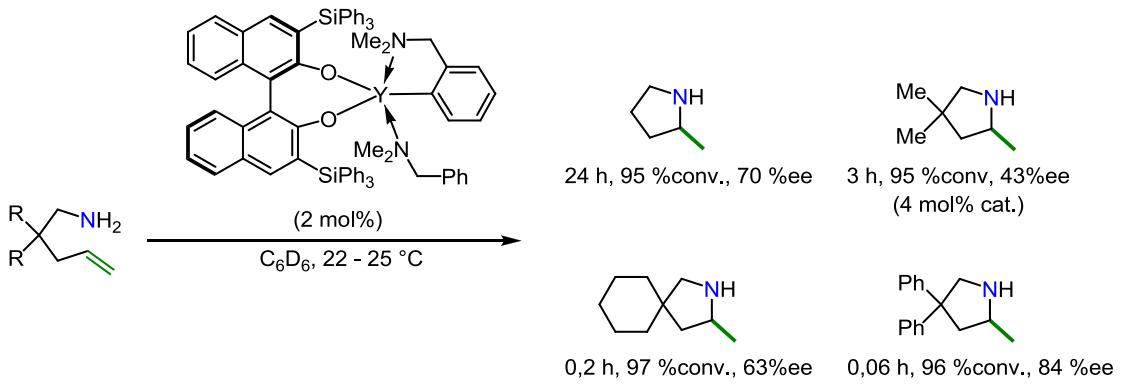


Schéma 23 : Exemple de réaction d'HA asymétrique catalysée par un complexe d'yttrium

De nouvelles familles de catalyseurs chiraux pour la réaction d'hydroamination ont été développées au laboratoire. Une sélection a été représentée à la *Figure 2*.

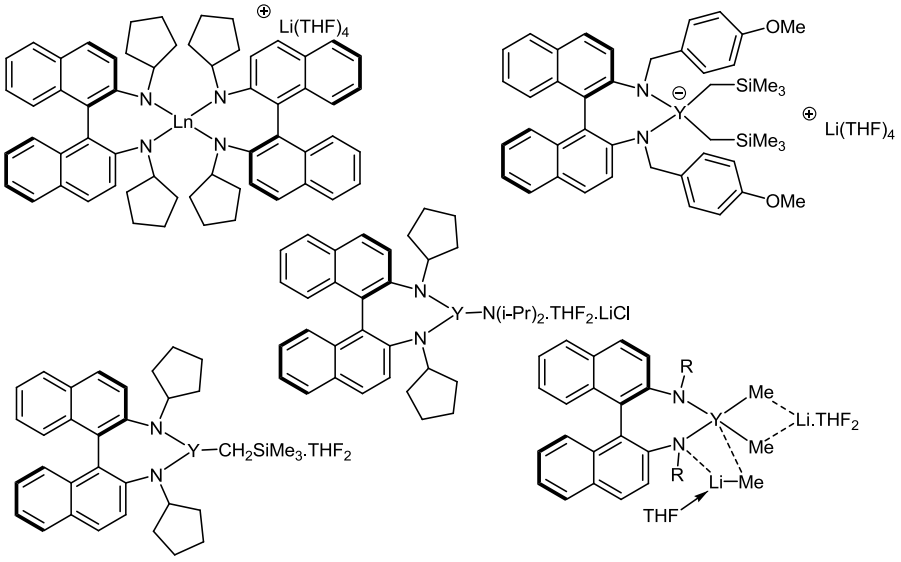


Figure 2 : présentation de différents complexes de terres rares synthétisés au laboratoire

Ces derniers, construits à partir du squelette 1,1'-binaphtyl-2,2'-diamine se sont avérés efficaces dans la cyclohydroamination de divers aminoalcènes.[45b, g, i, k, l, m.]

---

[46] D. V. Gribkov, K. C. Hultzsch, F. Hampel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 3748.
[47] A. L. Reznichenko, H. N. Nguyen, K. C. Hultzsch, *Angew. Chem. Int. Ed.*,**2010**, *49*, 8984.

2. Conclusion

Suite à leur activité importante dans la catalyse de la réaction de cyclohydroamination et à l'absence de la formation de sous-produits, les complexes de terres rares ont attiré une attention considérable. Cette dynamique particulièrement importante depuis une quinzaine d'années a permis d'accéder à une multiplication de systèmes énantiosélectifs offrant des excès énantiomériques allant jusqu'à 96 %[48].

III) Catalyse par des complexes de métaux du groupe 4

Les complexes des métaux du groupe 4 offrent une solution intéressante pour s'affranchir en partie de la faible stabilité des complexes de terres rares comme de leur grande sensibilité ou de la faible disponibilité des précurseurs. Mais alors que ces métaux ont déjà trouvé plusieurs applications dans la réaction d'HA avec des alcynes suite aux travaux de Bergman[49], la réactivité plus faible de ces systèmes vis-à-vis des alcènes a ralenti la mise point de systèmes catalytiques actifs.

Une présentation détaillée de la bibliographie associée à la catalyse de la version intramoléculaire de la réaction, pour laquelle les catalyseurs basés sur les métaux du groupe 4 offrent les meilleurs excès énantiomériques rapportés à ce jour, sera réalisée au cours du Chapitre III (page 75) de ce manuscrit.

1. Réaction intermoléculaire catalysée par des complexes de métaux du groupe 4

Les stratégies utilisées pour catalyser la réaction d'HA intermoléculaire à partir de dérivés métalliques du groupe 4 reposent sur l'activation de l'oléfine par catalyse acide de Lewis. Quelques rares travaux font état de la réaction intermoléculaire d'HA d'alcène avec des amines appauvries, catalysée par des acides de Lewis tels que $TiCl_4$[50] (Schéma 24), $ZrCl_4$[51], $Zr(OTf)_4$[52] ou encore $Hf(OTf)_4$[53].

---

[48] K. Manna, M. L. Kruse, A. D. Sadow, *ACS Catal*., **2011**, *1*, 1637.
[49] (a) P. J. Walsh, F. J. Hollander, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8729. (b) P. J. Walsh, A. M. Baranger, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 1708. (c) A. M. Baranger, P. J. Walsh, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 2753. (d) S. Doye, *Synlett*, **2004**, *10*, 1653.
[50] (a) L. Ackermann, L. T. Kaspar, C. J. Gschrei, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2515. (b) L. T. Kaspar, B. Fingerhut, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5972.
[51] X. Cheng, Y. Xia, H. Wei, B. Xu, C. Zhang, Y. Li, G. Qian, X. Zhang, K. Li, W. Li, *Eur. J. Org. Chem*., **2008**, 1929.
[52] L. Yang, L.-W. Xu, W. Zhou, Y.-H. Gao, W. Sun, C.-G. Xia, *Synlett*, **2009**, *7*, 1167.

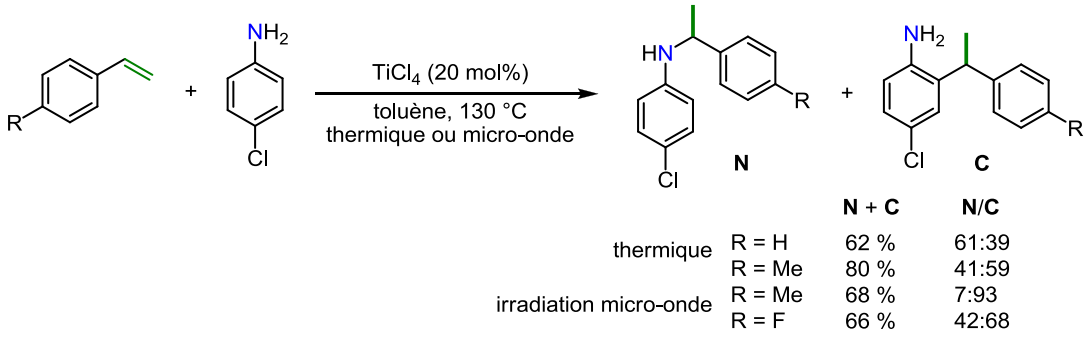


Schéma 24 : Exemple de catalyse de la réaction d'HA avec du titane(IV)

Ces procédures conduisent toutes à la formation du produit de régiosélectivité Markovnikov avec, dans la majorité des cas une présence importante de sous-produits, notamment le produit de β-alkylation du substrat aminé provenant du réarrangement du produit d'HA.[50] Le complexe hétéroleptique de titane d'Eisen[54] et *al.* est le seul complexe d'un métal du groupe 4 permettant d'effectuer la réaction avec des amines primaires non désactivées, mais sur des oléfines particulières que sont les méthylènecyclopropanes (Schéma 25), conduisant à un mélange de deux produits possédant soit une structure carbonée linéaire (**L**) soit ramifiée (**R**).

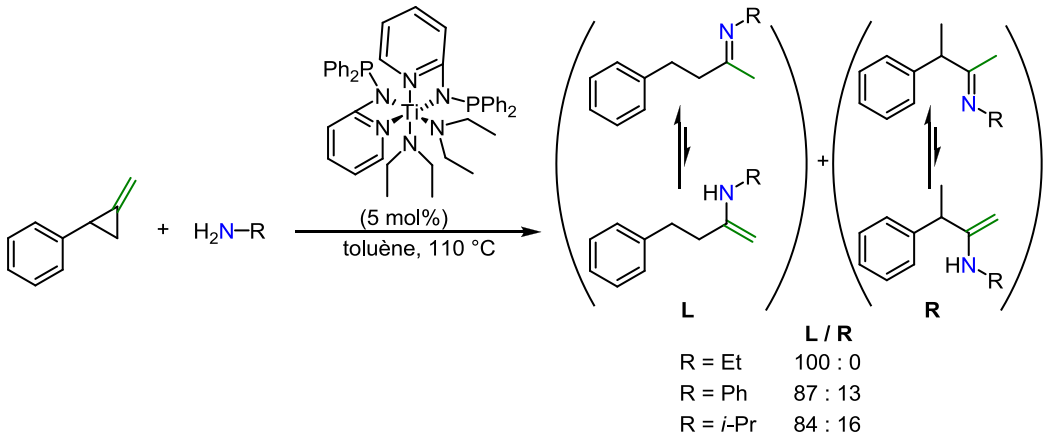


Schéma 25 : Seul catalyseur de titane permettant d'effectuer la réaction avec des amines nucléophiles

2. Conclusion

Alors que les complexes de métaux du groupe 4 sont capables de promouvoir la réaction de cyclohydroamination de sélectivité *exo* par activation de l'amine, les catalyseurs rapportés pour catalyser la version intermoléculaire de la réaction utilisent une stratégie

[53] H. Qin, N. Yamagiwa, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Chem. Asian. J.*, **2007**, *2*, 150.
[54] (a) E. Smolensky, M. Kapon, M. Eisen, *Organometallics*, **2005**, *24*, 5495. (b) E. Smolensky, M. Kapon, M. Eisen, *Organometallics*, **2007**, *26*, 4510.

opposée de type acide de Lewis pour activer la double liaison carbone-carbone. Cependant aucun des rares systèmes proposés à l'heure actuelle n'est capable de réaliser cette réaction intermoléculaire de manière sélective.

IV) Catalyse de la réaction d'hydroamination par des complexes d'alcalino-terreux

De nombreux efforts ont été récemment menés pour développer la catalyse d'HA à partir de métaux peu chers et relativement bénins, catégorie qui comprend les métaux du groupe 2. Mais bien que d'importants progrès aient été réalisés pour la catalyse par des complexes d'alcalino-terreux de la réaction intramoléculaire racémique, la présence d'un équilibre de Schlenk[55] aisé des complexes de cette classe de métaux retarde la mise au point de systèmes fournissant de bonnes énantiosélectivités.

1. Catalyseurs stables du groupe 2 pour la réaction d'HA intramoléculaire

A partir d'un complexe de calcium défini et stable en solution, Hill[56] et *al.* publient le premier exemple de catalyse organométallique intramoléculaire d'HA basé sur un métal du groupe 2 (Schéma 26).

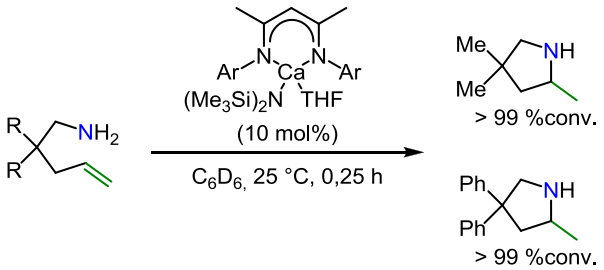


Schéma 26 : Premier exemple d'une catalyse de la réaction d'HA par un complexe du groupe 2

Ce résultat ouvre la voie au développement de plusieurs familles de catalyseurs notamment par les groupes de Hill,[57] Roesky[58] et Carpentier et Sarazin.[59]

---

[55] (a) F. Buch and S. Harder, Z. Naturforsch., B: Chem. Sci., 2008, 63, 169. (b) W. D. Buchanan, D. G. Allis, K. Ruhlandt-Senge, Chem. Commun, 2010, 46, 4449.
[56] M. R. Crimmin, I. J. Casely, M. S. Hill, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 2042.
[57] (a) A. G. M. Barrett, M. R. Crimmin, M. S. Hill, P. B. Hitchcock, G. Kociok-Köhn, P. A. Procopiou, Inorg. Chem., 2008, 47, 7366. (b) M. R. Crimmin, M. Arrowsmith, A. G. M. Barrett, I. J. Casely, M. S. Hill, P. A. Procopiou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 9670. (c) M. Arrowsmith, M. R. Crimmin, A. G. M. Barrett, M. S. Hill, P. B. Hitchcock, G. Kociok-Köhn, P. A. Procopiou, Organometallics, 2011, 30, 1493. (d) M. Arrowsmith, M. S. Hill, G. Kociok-Köhn, Organometallics, 2011, 30, 1291. (e) M. Arrowsmith, M. S. Hill, G. Kociok-Köhn, *Organometallics*, **2014**, *33*, 206.

2. Mise au point de catalyseurs chiraux pour une application asymétrique

Plusieurs familles de complexes chiraux d'alcalino-terreux[38, 55a, 60] ont été synthétisées (*Figure 3*), mais les inductions asymétriques restent particulièrement faibles essentiellement dues à une redistribution rapide de ligands en solution, suite à la réaction d'équilibre de Schlenk favorisant la formation d'espèces homoleptiques.

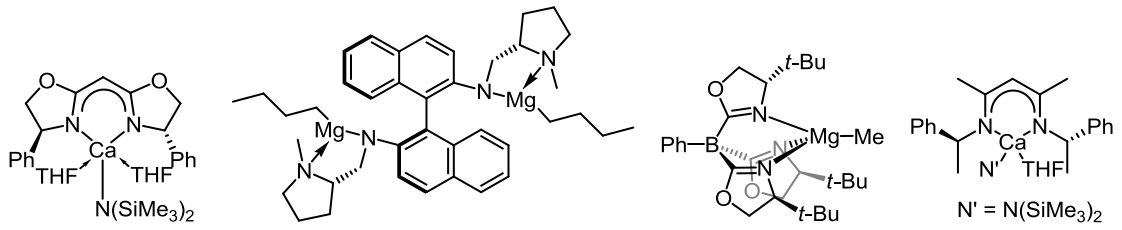


Figure 3 : Exemple de précatalyseurs chiraux basés sur des métaux du groupe 2

Seul le complexe plus encombré (*Figure 4*), possédant une meilleure stabilité en solution, a pu conduire à des excès énantiomériques allant jusqu'à 50 %.[60c]

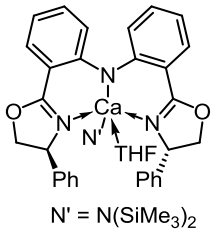


Figure 4 : Catalyseur chiral basé sur un métal du groupe 2 possédant une meilleure stabilité

L'équipe de Hultzsch[61] parvient suite à l'utilisation du complexe de magnésium (Schéma 27) à atteindre d'excellents excès énantiomériques pour des complexes de métaux du groupe 2, allant jusqu'à 90 % ee.

---

[58] (a) S. Datta, P. W. Roesky, S. Blechert, *Organometallics*, **2007**, *26*, 4392. (b) S. Datta, M. T. Gamer, P. W. Roesky, *Dalton Trans*., **2008**, 2839. (c) S. Datta, M. T. Gamer, P. W. Roesky, *Organometallics*, **2008**, *27*, 1207. (d) A. Mukherjee, S. Membenna, T. K. Sen, S. P. Sarish, P. Kr. Ghorai, H. Ott, D. Stalke, S. K. Mandal, H. W. Roesky, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 3968. (e) J. Jenter, R. Köppe, P. W. Roesky, *Organometallics*, **2011**, *30*, 1404.

[59] (a) B. Liu, T. Roisnel, J.-F. Carpentier, Y. Sarazin, *Chem. Eur. J*., **2013**, *19*, 2784. (b) B. Liu, T. Roisnel, J.-F. Carpentier, Y. Sarazin, *Chem. Eur. J*., **2013**, *19*, 13445.

[60] (a) S. R. Neal, A. Ellern, A. D. Sadow, *J. Org. Chem*., **2011**, 228. (b) T. D. Nixon, B. D. Ward, *Chem. Commun*, **2012**, *48*, 11790.

[61] X. Zhang, T. J. Emge, K. C. Hultzsch, *Angew. Chem. Int. Ed*., **2012**, *51*, 394.

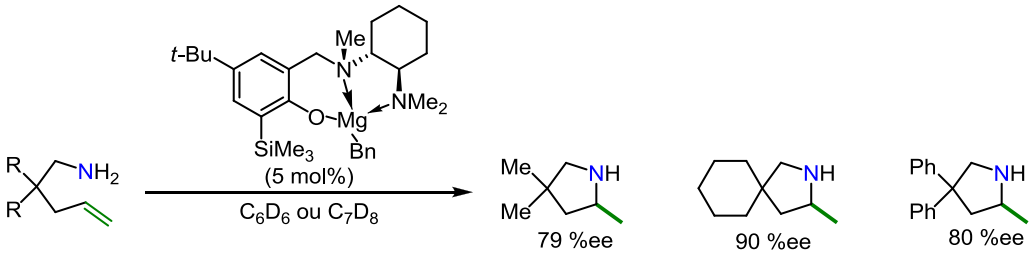


Schéma 27 : Meilleures inductions asymétriques ayant été atteintes avec un complexe de métal du groupe 2

3. Applications des complexes d'alcalino-terreux à la catalyse intermoléculaire.

Alors que la version intramoléculaire de la réaction a été largement explorée très peu d'exemples existent pour la réaction d'HA intermoléculaire. Parmi ces derniers Hill[62] et *al.* ont étudié l'utilisation du dimère homoleptique de calcium ou de strontium $[Ae\{N(SiMe_3)_2\}_2]_2$ comme catalyseur de l'addition de diverses amines non appauvries sur des dérivés du styrène (Schéma 28).

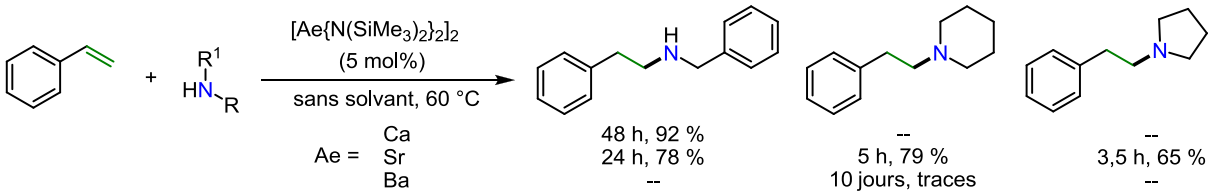


Schéma 28 : Exemple de catalyse de la réaction d'HA intermoléculaire par des complexes de métaux du groupe 2

Alors que les complexes homoleptiques de calcium et de strontium montrent une activité intéressante pour la formation d'aryléthylamines, offrant les produits avec une parfaite régiosélectivité en faveur du produit *anti*-Markovnikov, les complexes de baryum et de magnésium ne montrent aucune réactivité. Cette tendance n'est pas généralisable à l'ensemble des complexes puisque le catalyseur de magnésium (Schéma 27) de Hultzsch[61] et *al.* possède des activités similaires à celles observées avec ces complexes homoleptiques (Ca et Sr).

L'équipe de Carpentier et Sarazin[63] a rapporté l'utilisation d'une nouvelle famille de complexes hétéroleptiques d'alcalino-terreux (Figure 5) stables en solution.

---

[62] (a) A. G. M. Barrett, C. Brinkmann, M. R. Crimmin, M. S. Hill, P. Hunt, P. A. Procopiou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 12906. (b) C. Brinkmann, A. G. M. Barrett, M. S. Hill, P. A. Procopiou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 2193.

[63] B. Liu, T. Roisnel, J.-F. Carpentier, Y. Sarazin, *Angew, Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 4943.

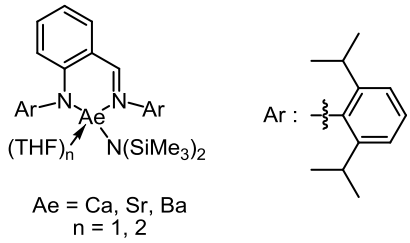


Figure 5 : Présentation de précatalyseurs hétéroléptiques de métaux du groupe 2 pour la réaction d'HA

Ces derniers ont été utilisés dans la réaction d'HA intermoléculaire, dans des conditions similaires à celles utilisées par Hill et *al.*, mettant en évidence la réactivité remarquable du complexe de baryum (Schéma 29).

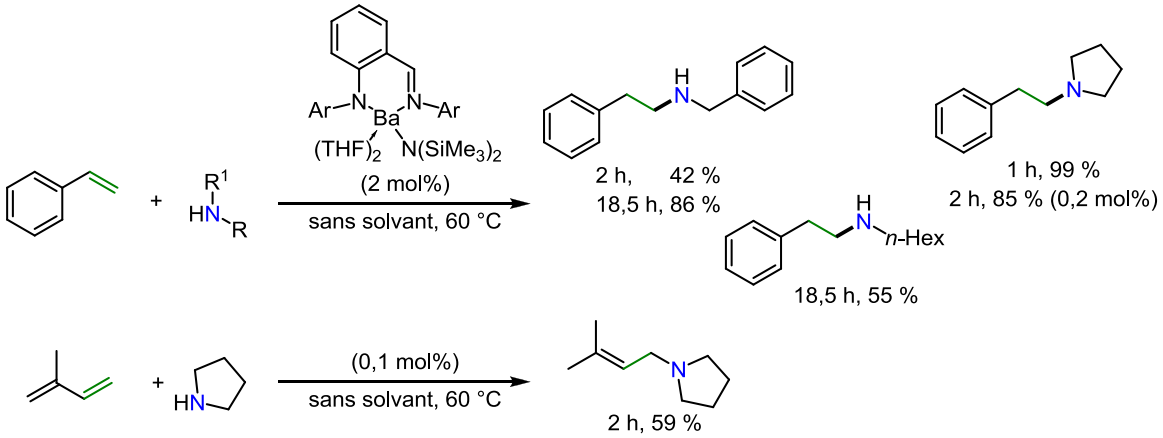


Schéma 29 : Exemples de réactivités d'un complexe de baryum

Ce travail décrit la meilleure activité en catalyse intermoléculaire d'HA par des métaux du groupe 2. De plus, au cours de leurs investigations, ils ont également pu montrer que la réactivité de ce type de complexe évoluait avec l'augmentation du rayon ionique du métal : Mg < Ca < Sr < Ba, fournissant ainsi les premiers catalyseurs de baryum actifs en catalyse intermoléculaire d'hydroamination et d'hydrophosphination.

4. Conclusion

Au cours du développement de catalyseurs basés sur les métaux du groupe 2 aucune règle générale permettant de prédire l'activité d'un complexe en fonction de la taille de son cation métallique n'a pu être établie. En conséquence l'activité d'un catalyseur dépend à la fois du métal utilisé et du ligand, mais aussi des substrats mis en jeu. Des progrès non négligeables pour assurer la stabilité des catalyseurs en solution ont été réalisés, mais peu de complexes chiraux fournissent de bonnes inductions asymétriques en réaction intramoléculaire et aucun exemple d'application en version intermoléculaire n'a été rapporté.

V) Catalyse par des sels de métaux alcalins

Les premièrs exemples de catalyse de la réaction d'hydroamination[64] ont été réalisés par l'utilisation de sodium métallique, mais cette procédure a rapidement été écartée au profit de sels de lithium, et dans une moindre mesure de potassium, qui constituent une solution économique et efficace pour catalyser la réaction d'hydroamination de substrats simples.

Une partie des travaux de thèse exposés dans ce manuscrit étant consacrée à l'utilisation de dérivés lithiés dans la catalyse de la réaction d'HA intermoléculaire, une présentation bibliographique plus exhaustive du groupe 1 sera conduite au Chapitre V (page 171) de ce manuscrit.

1. Catalyse par le sodium métallique

Les premiers exemples de catalyse de la réaction d'hydroamination sont publiés au milieu du XXème siècle et font appel au sodium métallique comme activateur (Schéma 30).[64]

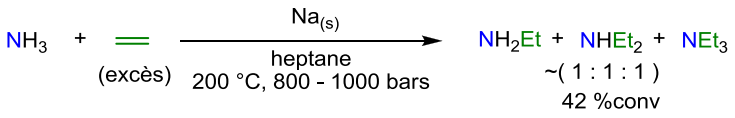


Schéma 30 : Exemple d'éthylation de l'ammoniac catalysée en présence de sodium métallique

Ces conditions drastiques de température et de pression ainsi que le faible rendement et le mélange de produits pratiquement équimolaire rendent la procédure peu exploitable, mais ouvrent la voie au développement de la catalyse organométallique de cette réaction.

2. Développement de la catalyse par les sels alcalins

Il faut attendre les travaux de Falk[65] pour voir apparaître des conditions plus douces, de catalyse utilisant des sels de métaux alcalins (Schéma 31).

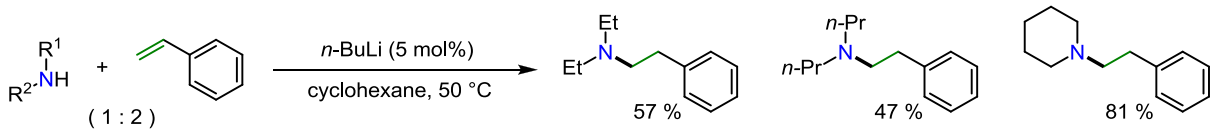


Schéma 31 : Exemple de catalyse de la réaction d'HA intermoléculaire par du butyllitium en solution

[64] (a) R. Wegler, G. Pieper, *Chem. Ber.*, **1950**, *83*, 1. (b) B. W. Howk, E. L. Litlle, S. L. Scott, G. M. Whitman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 1899.
[65] R. J. Schlott, J. C. Falk, K. W. Narducy, *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 4243.

L'utilisation de solutions de *n*-butyllithium ou de *tert*-butanolate de sodium ou de potassium sera par la suite fortement développée par le groupe de Beller[66] pour la version intermoléculaire de la réaction et par Ates et Markó[67] pour la catalyse intramoléculaire de la réaction d'hydroamination d'alcènes.

3. Catalyse de la réaction d'hydroamination par des amidures chiraux de lithium

L'équipe de Hultszch[68] publie le premier exemple de sel de lithium chiral capable de catalyser la réaction de cyclohydroamination de manière énantiosélective (Schéma 32).

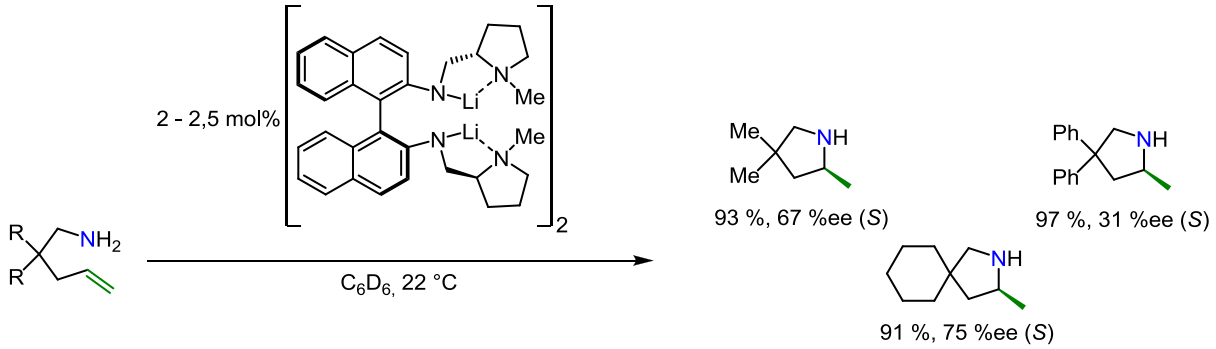


Schéma 32 : Exemple de catalyse asymétrique de la réaction d'HA d'intramoléculaire par un complexe de lithium

La très bonne activité du dimère de lithium (Schéma 32) ainsi que sa bonne induction asymétrique sont attribuées à la proximité de deux atomes de lithium imposée par la structure binaphthyldiamidure du ligand (bien que le mécanisme exact de la réaction en présence du ligand ne soit pas déterminé).

L'équipe de Tomioka a étudié l'utilisation de *bis*-oxazolines (Schéma 33) comme inducteurs de chiralité[69] dans la réaction d'HA intramoléculaire, pour laquelle de très bons excès sont obtenus lors de la formation des isoindolines (Schéma 33, n = 1) ou des tétrahydroisoquinoléines (Schéma 33, n = 2).

---

[66] (a) M. Beller, C. Breindl, T. H. Riermeier, M. Eichberger, H. Trauthwein, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 3389. (b) M. Beller, C. Breindl, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 6359. (c) C. G. Hartung, C. Breindl, A. Tillack, M. Beller, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 5157. (d) M. Beller, C. Breindl, T. H. Riermeier, A. Tillack, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1403. (e) K. Kumar, D. Michalik, I. G. Castro, A. Tillack, A. Zapf, M. Arlt, T. Heinrich, H. Böttcher, M. Beller, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 746. (d) V. Khedkar, A. Tillack, C. Benisch, J.-P. Melder, M. Beller, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2005**, 175.

[67] (a) A. Ates, C. Quinet, *J. Org. Chem.*, **2003**, 1623. (b) C. Quinet, P. Jourdain, C. Hermans, A. Ates, I. Lucas, I. E. Markó, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 1077. (c) C. Quinet, L. Sampoux, I. E. Markó, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 1806.

[68] P. Horrillo Martínez, K. C. Hultzsch, F. Hampel, *Chem. Commun*, **2006**, 2221.

[69] T. Ogata, A. Ujihara, S. Tsuchida, T. Shimizu, A. Kaneshige, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 6648.

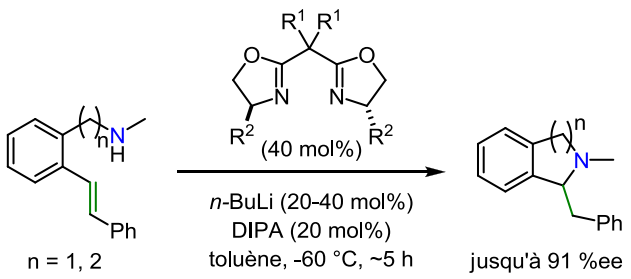


Schéma 33 : Exemple de catalyse asymétrique au lithium utilisant des bis-oxazolines chirales

Au laboratoire[70] la *(R)-N,N'*-(dicyclopentyl)binaphtyldiamine (Schéma 34) a été utilisée comme inducteur de chiralité en combinaison avec des sels de lithium.

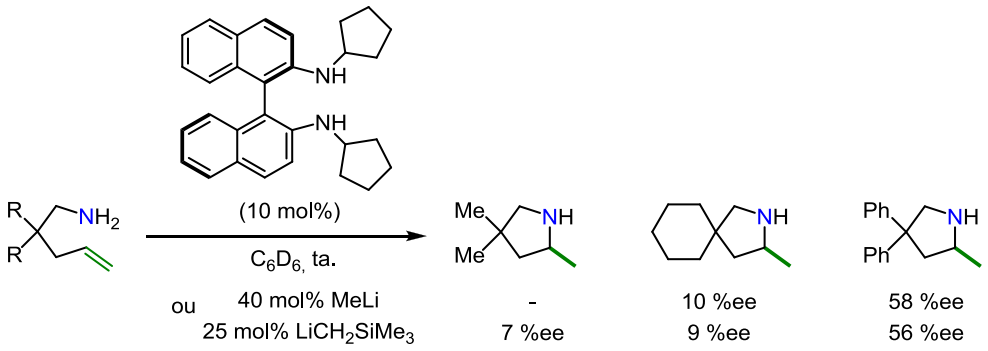


Schéma 34 : Exemple d'inductions asymétriques par des N-dérivés de la binaphtyldiamine

Cette combinaison a permis de réaliser la cyclisation énantionsélective de plusieurs aminoalcènes avec des excès énantiomériques faibles ou modérés.

4. Conclusion

Les études ont montré que les sels de lithium, et dans une moindre mesure de potassium, constituent une solution économique efficace pour catalyser la réaction d'hydroamination de substrats simples. Ces systèmes ont démontrés leur activité dans la version intramoléculaire comme intermoléculaire de la réaction pour réaliser l'addition d'amines aromatiques ou aliphatiques sur des alcènes non activés, ou conjugués dans le cas de la réaction intermoléculaire. Cependant le manque de contrôle sur l'état d'agrégation des composés alcalins en solution et la mauvaise compréhension de la réactivité de ces derniers limitent l'attractivité des dérivés alcalins en tant que catalyseurs pour la réaction d'HA. Ces aspects compliquent également le développement de systèmes énantiosélectifs.

[70] J. Deschamp, J. Collin, J. Hannedouche, E. Schulz, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *18*, 3329.

VI) Conclusion générale du chapitre I

Un développement considérable de la catalyse de la réaction d'hydroamination a été réalisé ces dernières années. Des systèmes organométalliques basés sur des métaux répartis pratiquement sur l'ensemble de la classification périodique ont vu le jour.

Mais malgré ces progrès de nombreux défis subsistent. Parmi les différents systèmes catalytiques mis au point à l'heure actuelle, peu sont actifs sur une large gamme de substrats. D'autre part la version intermoléculaire de la réaction reste bien moins développée.

Objectifs de ce travail de doctorat

La réaction d'hydroamination des alcènes constitue une voie rapide pour accéder à des composés azotés d'intérêts à partir de précurseurs simples. C'est pourquoi de nombreuses méthodes ont été développées pour la synthèse sélective d'amines. Toutefois, malgré les développements considérables réalisés ces dernières années de nombreux défis subsistent. C'est dans ce contexte de recherche de solutions de catalyses intermoléculaires énantiosélectives efficaces ou de manque de systèmes catalytiques polyvalents que s'inscrivent ses travaux de doctorat.

Au laboratoire plusieurs nouveaux systèmes catalytiques chiraux pour la réaction d'HA ont été développés (Figure 6).

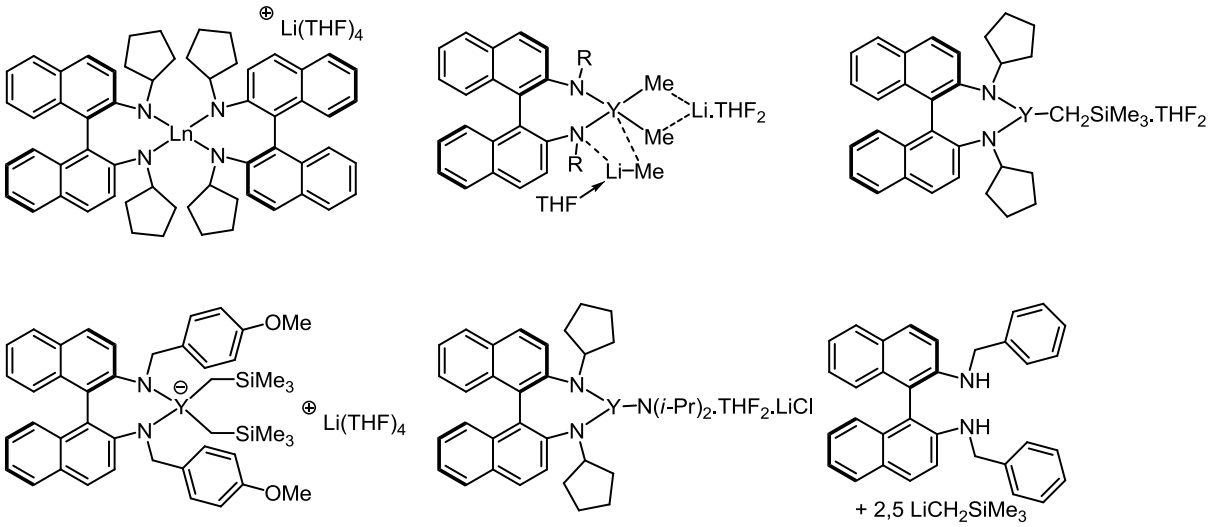


Figure 6 : Présentation de complexes de terres rares (III) developpés au laboratoire

Parmi eux les complexes de terres rares ont montré de bons résultats en termes d'activité comme d'énantiosélectivité dans la catalyse de la réaction de cyclohydroamination de nombreux aminoalcènes. L'un des premiers objectifs de ce travail de doctorat a été d'identifier le mécanisme d'activation de la réaction d'hydroamination intramoléculaire par le complexe d'yttrium neutre présenté à la Figure 7.

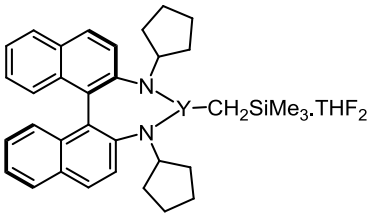


Figure 7 : Complexe neutre d'yttrium(III) utilisé lors de l'étude mécanistique de la réaction d'HA intramoléculaire

Pour ce faire une étude cinétique par suivi RMN ^{1}H a été réalisé, afin de déterminer la loi de vitesse et les paramètres d'activation de la réaction catalytique. Cette étude permettra de proposer un mécanisme réactionnel.

Au cours de ce doctorat, dans le cadre d'une collaboration avec le Dr Giambastiani (Institute of Chemistry of OrganoMetallic Compounds ICCOM-CNR, Florence, Italie), la réactivité de nouveaux complexes cationiques ou neutres de métaux du groupe 4 a été testée dans la réaction d'HA intramoléculaire (Figure 8).

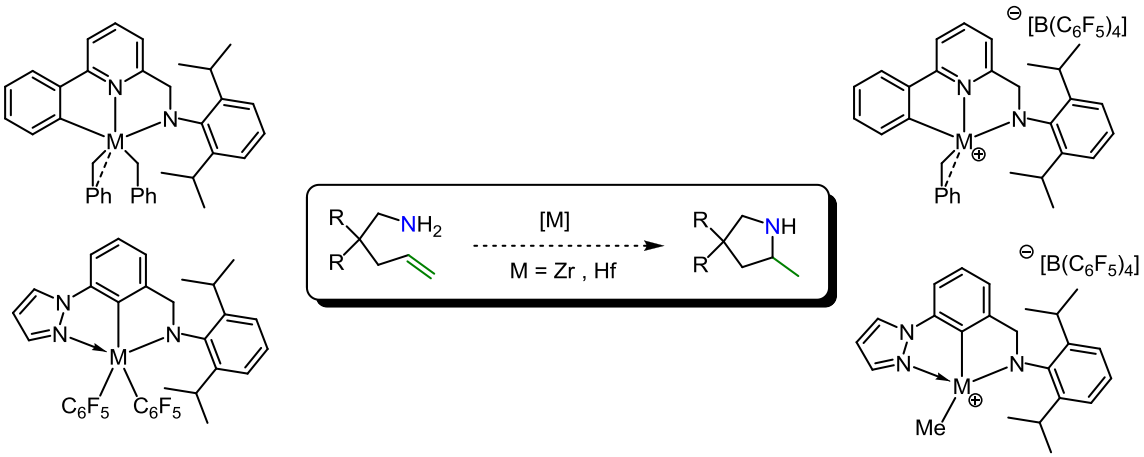


Figure 8 : Complexes tridentes de zirconium(IV) et hafnium(IV) testés en catalyse d'HA intramoléculaire

L'application de complexes chiraux d'yttrium et de lithium dans la réaction d'hydroamination intermoléculaire énantiosélective entre des amines non appauvries et des alcènes non activés a également été envisagée (Figure 9).

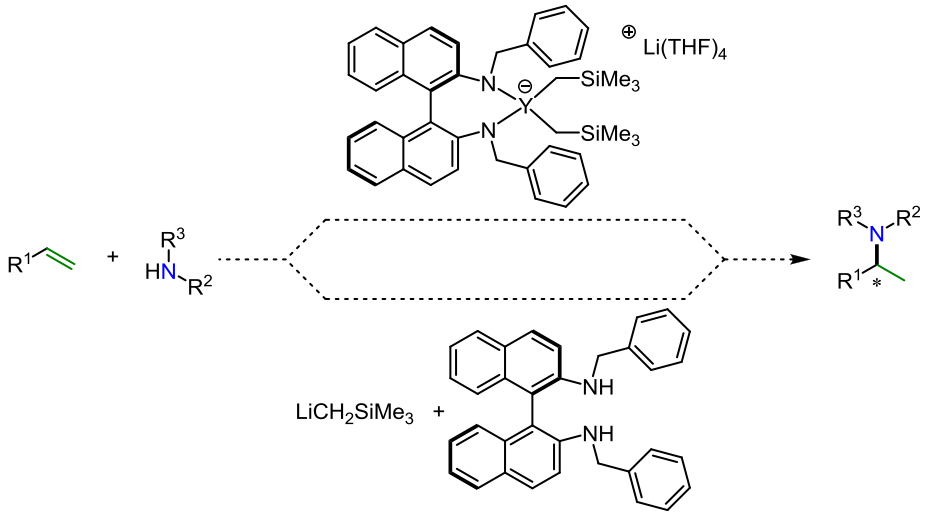


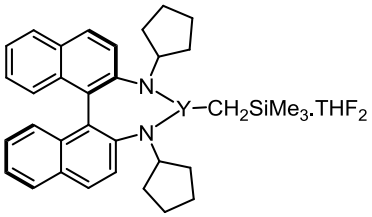
Figure 9 : Systèmes basés sur une catalyse à l'yttrium(III) ou au lithium(I) évalués dans la catalyse de la réaction asymétrique d'HA intermoléculaire

Cette réaction constitue encore à l'heure actuelle l'un des plus grands défis du domaine, pour lequel un seul exemple à base de terres rares a été rapporté dans la bibliographie.

Chapitre II

Etude cinétique de la réaction de cyclohydroamination d'aminopentènes catalysée par un complexe neutre d'yttrium

Une nouvelle famille de catalyseurs d'hydroamination, non métallocène, a été développée au laboratoire ; un exemple est présenté à la Figure 10. Ces derniers utilisent pour ligand commun des dérivés chiraux de la 1,1'-binaphtyl-2,2'-diamine comme inducteurs de chiralité dans la réaction d'HA intramoléculaire d'aminoalcènes.[1] Ces ligands sont aisément synthétisés en une ou deux étapes par dérivation de la binaphtyldiamine commerciale.[2] En revanche aucune étude cinétique n'a encore été menée avec les complexes de terres rares correspondants et leur mécanisme réactionnel reste encore à préciser.



(*R*)-**L1a-Y**

Figure 10 : Complexe neutre d'yttrium(III) utilisé lors de l'étude mécanistique de la réaction d'HA intramoléculaire

Au cours de ce chapitre une présentation succincte des différents mécanismes proposés pour la réaction de cyclohydroamination par les métaux des groupes 1 à 4 sera réalisée avant d'exposer l'étude qui a été menée sur la réaction de cyclohydroamination d'aminopentènes catalysée par le complexe (*R*)-**L1a-Y**.

---

[1] (a) I. Aillaud, D. Lyubov, J. Collin, R. Guillot, J. Hannedouche, E. Schulz, A. Trifonov, *Organometallics*, **2008,** *27,* 5929. (b) I. Aillaud, J.Collin, J. Hannedouche, E. Schulz, A.Trifonov, *Tetrahedron Lett.*, **2010**,*51*, 4742. (c) C. Queffelec, F. Boeda, A. Pouilhès, A. Meddour, C.Kouklovsky, J. Hannedouche, J.Collin, E. Schulz, *ChemCatChem.*, **2011**, *3*, 122.

[2] (a) I. Aillaud, J. Collin, C. Duhayon, R. Guillot, D. Lyubov, E. Schulz, A. Trifonov, *Chem. Eur. J.*,**2008**, *14*, 2189. (b) Y. Chapurina, J. Hannedouche, J. Collin, R. Guillot, E. Schulz, A. Trifonov, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 6918. (c) Y. Chapurina, H. Ibrahim, R. Guillot, E. Kolodziej, J. Collin, A. Trifonov, E. Schulz, J. Hannedouche, *J. Org. Chem*., **2011**, *76*, 10163.

I) Rappels bibliographiques.

1. Mécanisme d'insertion migratoire de type 1,2

La proposition de mécanisme la plus communément employée pour les métaux des groupes 2 à 4 a été proposée par Marks[3] et *al*. Cette dernière envisage que la formation du produit d'HA passerait par un mécanisme d'insertion migratoire de type 1,2. C'est également la première suggestion de mécanisme pour la réaction d'HA intramoléculaire catalysée par des terres rares. Au cours de l'étude, conduite avec le dimère de lanthanocène exposé à la Figure 11, il a été montré que la vitesse de la catalyse ne dépend pas de la concentration en aminoalcène, ce qui signifie que la vitesse de la réaction reste constante en fonction du temps pour une concentration initiale en substrat donnée. Cette observation est caractéristique d'un ordre partiel de la concentration en aminoalcène égal à zéro.

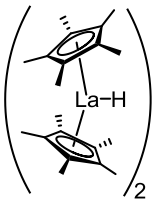


Figure 11 : Dimère de lanthane utilisé par l'équipe de Marks lors d'études mécanistiques

L'ordre partiel par rapport à la concentration en catalyseur ($[Cp^*_2LaH]_2$) est trouvé égal à 1, ce qui précise l'intervention d'une espèce monométallique dans le cycle catalytique au cours de l'étape cinétiquement déterminante et donc la dissociation du dimère. En prenant en compte ces données ainsi que les acquis concernant la catalyse d'oligomérisation d'oléfines par les terres rares, un mécanisme consistant en une première étape d'activation du précatalyseur rapide et irréversible, conduisant au complexe **A** (Schéma 35), est avancée. Cette transformation est suivie de l'étape cinétiquement déterminante d'insertion migratoire de type 1,2 (abrégé par la suite sous la forme insertion [1,2]) de l'oléfine dans la liaison Ln-N précédemment formée en passant *via* l'intermédiaire concerté **I** pour former le complexe **B**. Le produit de cyclisation est ensuite libéré du complexe **B** dans une dernière étape de protonolyse par une nouvelle molécule de substrat (Schéma 35) terminant le cycle catalytique en régénérant **A**. Ces résultats sont appuyés de caculs DFT menés par l'équipe de Fragalà[4].

---

[3] (a) M. R. Gagné, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4108. (b) M. A. Giardello, V. P. Conticello, L. Brard, M. R Gagné, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 10241.
[4] A. Motta, G. Lanza, I. Ignazio, L. Fragalà, T. J. Marks, *Organometallics*, **2004**, *23*, 4097.

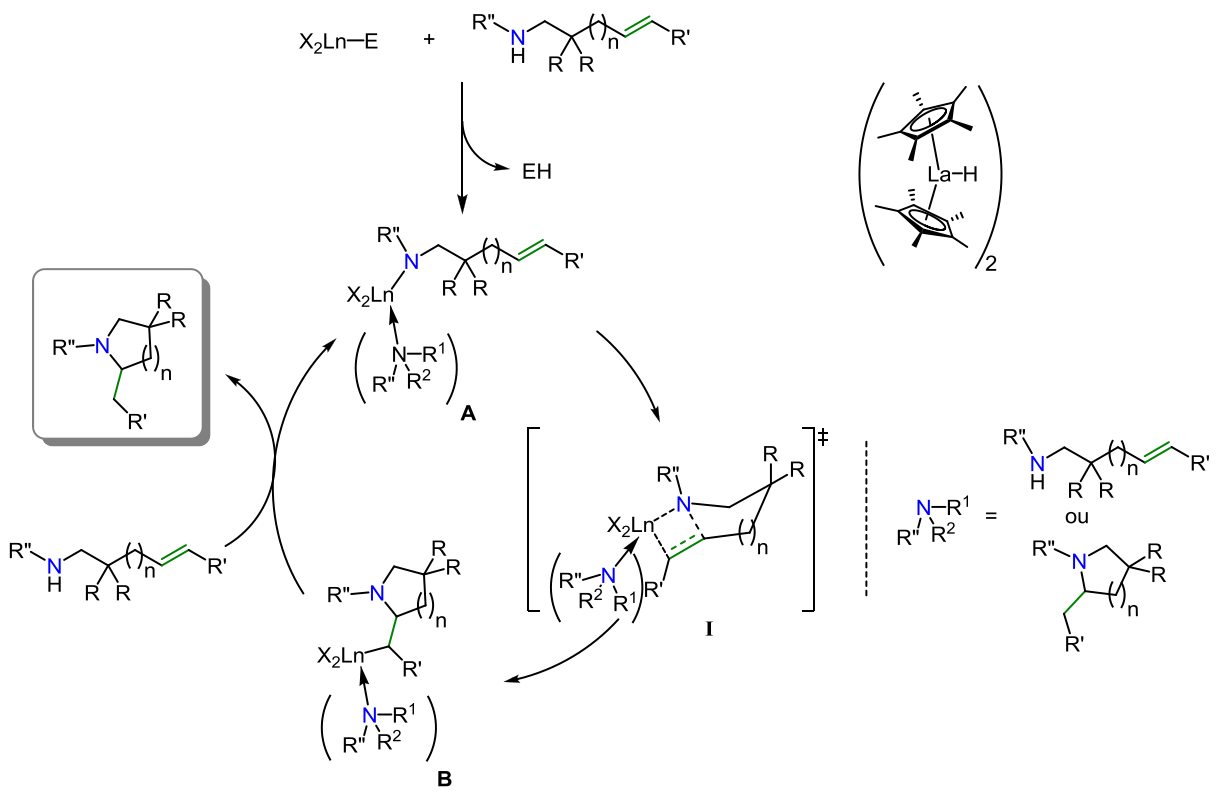


Schéma 35 : Mécanisme général proposé passant par une étape d'insertion migratoire [1,2] d'alcène

La loi de vitesse : **v ~ [catalyseur]^1[substrat]^0** a également été observée avec d'autres complexes comme la famille de complexes de lanthanides présentée à la *Figure 12*.

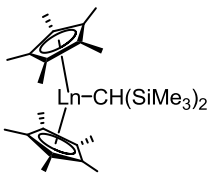


Figure 12 : complexes de lanthanides conduisant à une loi de vitesse de type [catalyseur]^1[substrat]^0

Mais alors qu'un ordre apparent constant de 0 en substrat est observé pour les catalyseurs lanthanocènes, une déviation est constatée à haute conversion pour des systèmes possédants une sphère de coordination moins encombrée comme les catalyseurs exposés à la Figure 13.[5]

[5] J.-S. Ryu, T. J. Marks, F. E. McDonald, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 1038.

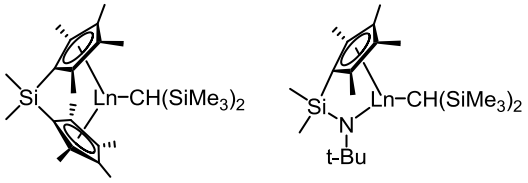


Figure 13 : Complexes conduisants à une déviation d'ordre à haute conversion

Il a été mis en évidence que cette déviation provenait d'une inhibition par le produit dont la coordination supplémentaire sur le complexe est rendue possible (par rapport aux lanthanocènes dont les deux Cp* ne sont pas liés) par une disponibilité accrue du centre métallique. Ce faisant la coordination produit de la réaction entre en compétition avec la coordination de l'oléfine et ralentit la cinétique.[6] Cette coordination additionnelle a par la suite été prise en compte dans la proposition de mécanisme (espèces **A** et **B**), l'espèce **A** ayant été identifiée comme étant la structure latente du catalyseur en solution.

2. Mécanisme proto-assisté d'insertion migratoire de type 1,2

Bien que le mécanisme précédent corresponde aux observations expérimentales, il ne permet pas d'expliquer l'important effet isotopique (KIE = k_H/k_D) mesuré lors des études cinétiques. Ce KIE est déterminé par le rapport des constantes de vitesse entre le substrat possédant une amine protonée et le substrat possédant l'amine deutérée. Cet effet se base sur la différence de vitesse d'une réaction impliquant un atome de deutérium par rapport à un proton. Si l'étape cinétiquement déterminante d'une réaction implique la rupture d'une liaison X-H(D), alors le KIE est attendu avec une valeur comprise entre 2 et 9[7], ce qui correspond à un effet isotopique primaire. Or le chemin réactionnel décrit par le mécanisme d'insertion [1,2] ne fait état d'aucune rupture de liaison X-H au cours de l'étape cinétiquement déterminante de l'insertion de l'oléfine dans la liaison Ln-N. Pour pallier ce problème l'équipe de Marks[8] propose l'intervention d'une molécule de substrat, coordinée au métal, qui viendrait apporter une assistance au mécanisme d'insertion par son proton lors de l'étape cinétiquement déterminante (**II**, Schéma 36).

[6] (a) B. D. Stubbert, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6149. (b) A. V. Pawlikowski, A. Ellern, A. D. Sadow, *Inorg. Chem.*, **2009**, *48*, 8020.
[7] L. Melander, W. H. Saunders Jr., *Reaction Rates of Isotopic Molecules*, Wiley, New York, **1980**.
[8] M. R. Gagné, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 275.

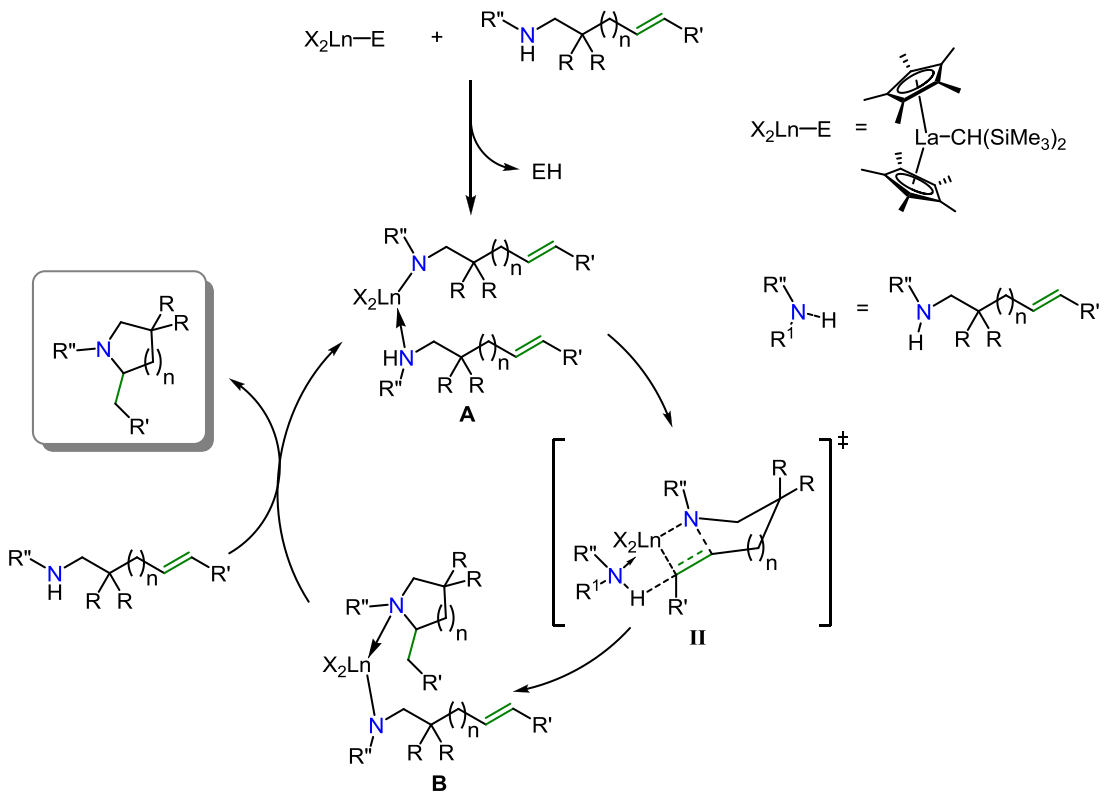


Schéma 36 : Mécanisme général proposé passant par une insertion migratoire [1,2] d'alcène proto-assistée

La loi de vitesse **v ~ [catalyseur]^1[substrat]^0** a été observée par l'équipe de Marks avec des catalyseurs à base de lanthanocènes, avec un KIE de premier ordre (~ 2 < KIE < ~ 9)

Lors de ce mécanisme un site de coordination supplémentaire, par rapport au mécanisme précédent, est nécessaire afin de permettre le passage par l'état de transition **II**.

3. <u>Passage par un état de transition à 6 centres</u>

Plus récemment l'équipe de Sadow,[9] propose le passage par un intermédiaire à 6 centres (Schéma 37, **III**). Ce dernier ne met pas en jeu d'étape d'insertion de l'oléfine mais conduit à la formation concertée du produit de cyclisation où l'oléfine, attaquée par l'espèce amido, est activée par le proton d'une molécule de substrat coordinée, reformant de manière concomitante une liaison amido.

[9] K. Manna, M. L. Kruse, A. D. Sadow, *ACS Catal.*, **2011**, *1*, 1637.

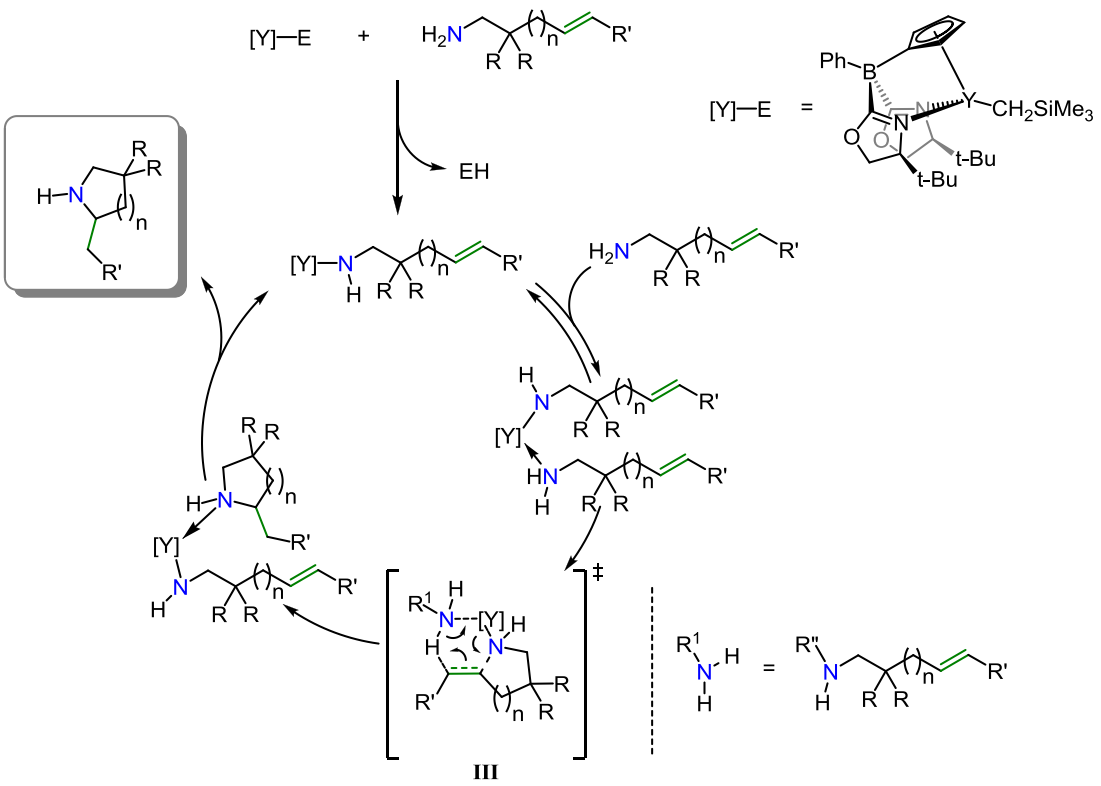


Schéma 37 : Mécanisme proposé passant par un état de transition concerté à 6 centres

La loi de vitesse observée avec le complexe d'yttirum (Schéma 37) correspond à : **v ~ [catalyseur]^1[substrat]^1** , avec un KIE = 3,8 (pour R,R = -$(CH_2)_5$- , R'=R''=H)

La formation de produit d'hydroamination par un mécanisme concerté passant par un état de transition à 6 centres avait déjà été suggéré par Kolka,[10] lors de la l'addition intermoléculaire d'aniline sur l'éthylène catalysée par le sodium métallique, mais aucune étude vers la validation de cette voie n'avait alors été menée.

Initialement Sadow et *al.*[11] ont proposé ce mécanisme à partir des observations faites dans la catalyse de la réaction d'HA intramoléculaire par le complexe un magnésium (Schéma 38). Un ordre global de réaction de 2 est obtenu lors de la catalyse de la réaction de cyclohydroamination de l'aminopentène **1a** par le complexe zwitterionique de magnésium, aboutissant à une loi de vitesse v = *k* [catalyseur]^1[substrat]^1.

[10] R. D. Closson, J. P. Napolitano, G. G. Ecke, A. J. Kolka, *J. Org. Chem.*, **1957**, *22*, 646.
[11] J. F. Dunne, D. B. Fulton, A. Ellern, A. D. Sadow, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 17680.

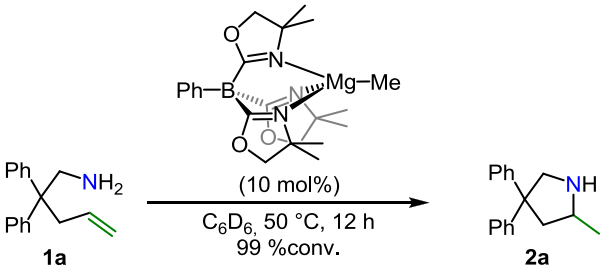


Schéma 38 : Exemple de catalyse au magnésium également supposée passer via un état de transition à 6 centres

D'autre part l'espèce magnésium-amidoalcène isolée (Schéma 39) ne conduit à aucun produit de cyclisation même après un temps de réaction prolongé, alors que l'ajout d'un très faible excès de substrat (1 %) permet d'observer la formation du produit d'hydroamination.

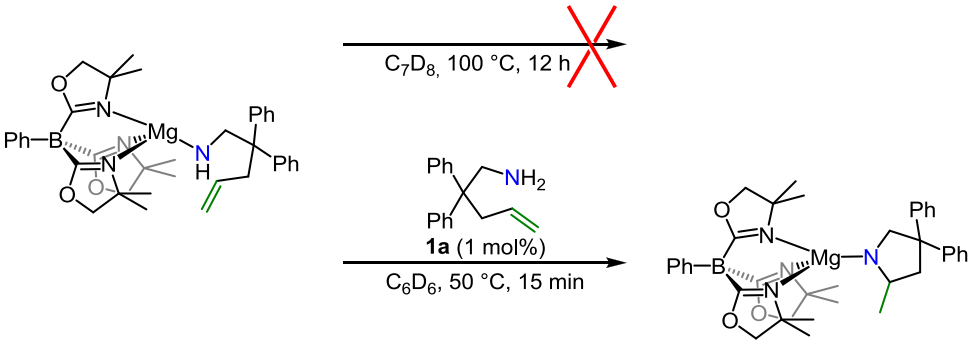


Schéma 39 : Mise en évidence de la nécessité d'un excès de substrat pour effectuer la réaction

Ce résultat permet de mettre en évidence la nécessité de l'intervention d'une seconde molécule de substrat pour réaliser la réaction. Suite à ces observations le passage par un état de transition à 6 centres est avancé.

Ce type de mécanisme est repris par le groupe de Sundermeyer[12], qui, avec le complexe d'yttrium (Figure 14), obtient la même loi de vitesse que Sadow. De plus, il montre avec des intermédiaires isolés qu'un excès de substrat (> 2 équivalents) est nécessaire pour réaliser la cyclisation, autrement aucune formation d'hétérocycle n'est observée.

[12] N. K. Hangaly, A. R. Petrov, K. A. Rufanov, K. Harms, M. Elfferding, J. Sundermeyer, *Organometallics*, **2011**, *30*, 4544.

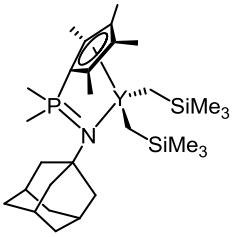


Figure 14 : Autre complexe supposé réagir via un mécanisme passant par un état de transition à 6 centres

Ce mécanisme réactionnel a aussi été proposé avec des métaux du groupe IV[13] et du groupe II[14].

4. Mécanisme de type « imido »

Bergman[15] propose, pour la catalyse par des complexes du groupe IV de la réaction intermoléculaire d'hydroamination entre des anilines et des alcynes, la possibilité du passage par un mécanisme de type imido. Ce type de mécanisme, initialement introduit pour la réaction d'hydroamination des alcynes a également été proposé pour la cyclisation des aminoalcènes[16] avec des catalyseurs variés de zirconium (Figure 15).

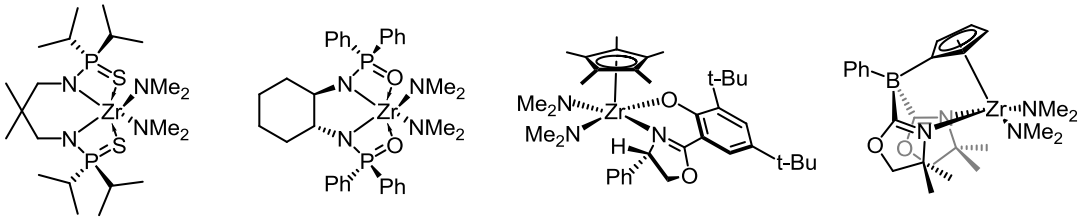


Figure 15 : Complexes de zirconium supposés réagir via la formation d'une espèce imido-métallique

Le cycle catalytique établi par Sadow et *al.*[16d] avec le complexe de zirconium décrit au Schéma 40 débute par la réaction réversible de déprotonation intramoléculaire permettant de passer de l'espèce bis-amido-zirconium **C** à l'intermédiaire imido-zirconium **D**. L'intermédiaire **D** serait alors susceptible de subir une réaction de cycloaddition [2+2] menant

[13] (a) K. Manna, S. Xu, A. D. Sadow, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 1865. (b) D. C. Leich, R. H. Platel, L. L. Schafer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 15453.
[14] B. Liu, T. Roisnel, J.-F. Carpentier, Y. Sarazin, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 13445.
[15] (a) P. J. Walsh, F. J. Hollander, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8729. (b) P. J. Walsh, A. M. Baranger, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 1708. (c) A. M. Baranger, P. J. Walsh, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 2753.
[16] (a) H. Kim, P. H. Lee, T. Livinghouse, *Chem. Commun*, **2005**, 5205. (b) D. A. Watson, M. Chiu, R. G. Bergman, *Organometallics*, **2006**, *25*, 4731. (c) A. L. Gott, A. J. Clarke, G. J. Clarkson, P. Scott, *Chem. Commun*, **2008**, 1422. (d) K. Manna, A. Ellern, A. D. Sadow, *Chem. Commun*, **2010**, 46, 339.

à l'intermédiaire **E** qui pourrait alors libérer le produit d'hydroamination après une étape de protonolyse (Schéma 40).

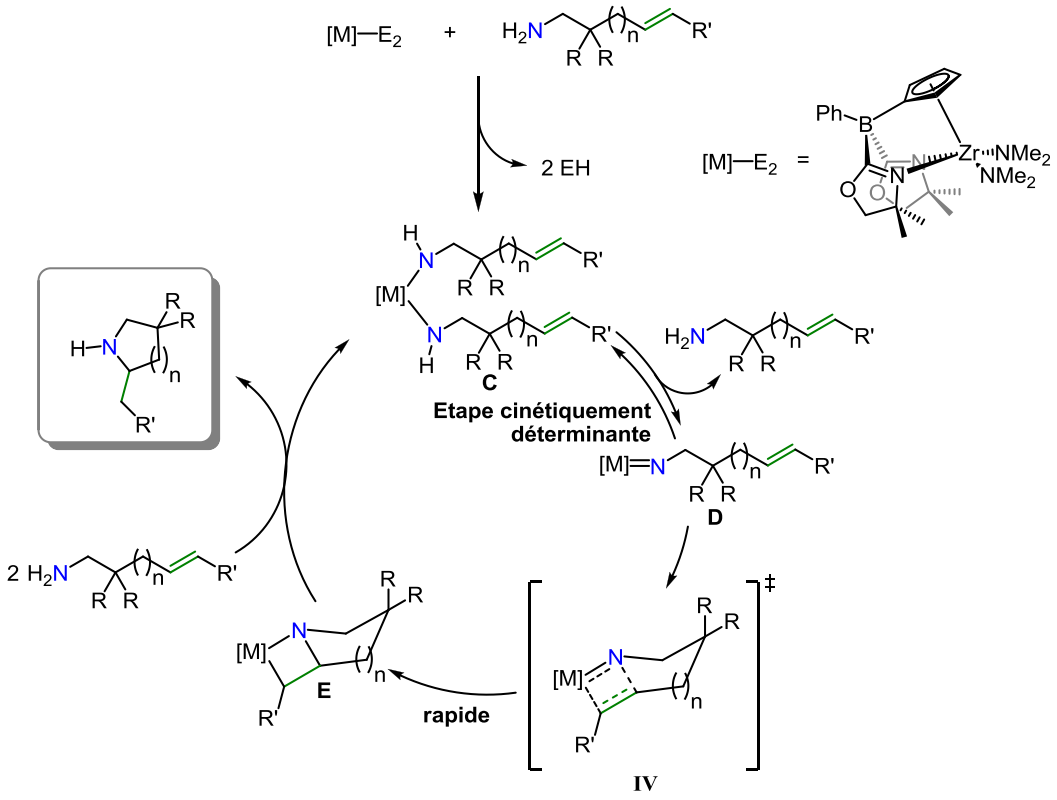


Schéma 40 : Mécanisme proposé proposé passant via une cyclisation de type [2+2] à partir d'un intermédiaire imido

Sadow et *al*. ont déterminé, à partir de l'utilsation du complexe de zirconium, la loi de vitesse: **v ~ [catalyseur]^1[substrat]^1** , avec un KIE de premier ordre (KIE ~ 5)

Au cours de la même étude, l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme réactionnel est établie comme étant la réaction réversible de déprotonation intramoléculaire permettant de passer de l'espèce bis-amido-zirconium **C** à l'intermédiaire imido-zirconium **D**.

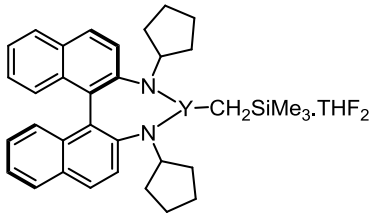
Ce type de mécanisme permet également de justifier l'effet isotopique primaire observé par les groupes de Scott et de Sadow.[16c,d] Mais cette voie d'activation ne peut être envisagée que pour des amines primaires et avec un catalyseur pouvant permettre la formation d'une espèce imido-métal.

A ce jour, aucun mécanisme de ce type n'a encore été suggéré pour des catalyses à bases de terres rares.

II) Etude cinétique de la réaction d'hydroamination intramoléculaire d'aminopentène catalysée par le complexe (*R*)-L1a-Y.

Cette étude a pour but de déterminer la loi de vitesse et les paramètres énergétiques intrinsèques à la réaction d'HA intramoléculaire d'aminopentènes catalysée par le complexe neutre (*R*)-**L1a-Y**. La loi de vitesse pourra être construite en déterminant les ordres partiels des concentrations en catalyseur et en substrat. L'exploitation de cette loi, des paramètres énergétiques ainsi que de l'éventuelle identification d'espèces intermédiaires du cycle catalytique pourra permettre de proposer un mécanisme réactionnel pour le système catalytique étudié.

Le complexe (*R*)-**L1a-Y** a été sélectionné pour réaliser l'étude cinétique afin de disposer d'un meilleur point de comparaison *vis-à-vis* des systèmes déjà étudiés dans la bibliographie.[17]



(*R*)-**L1a-Y**

Figure 16 : Présentation du complexe d'yttrium utilisé pour l'étude mécanistique

Les conditions de catalyse de référence pour la réaction de cyclohydroamination étudiée sont exposées au Schéma 41.

[17] (a) D. V. Gribkov, K. C. Hultzsch, F. Hampel, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 4796. (b) K. C. Hultzsch, F. Hampel, T. Wagner, *Organometallics*, **2004**, *23*, 2601. (c) D. V. Gribkov, K. C. Hultzsch, F. Hampel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 3748.

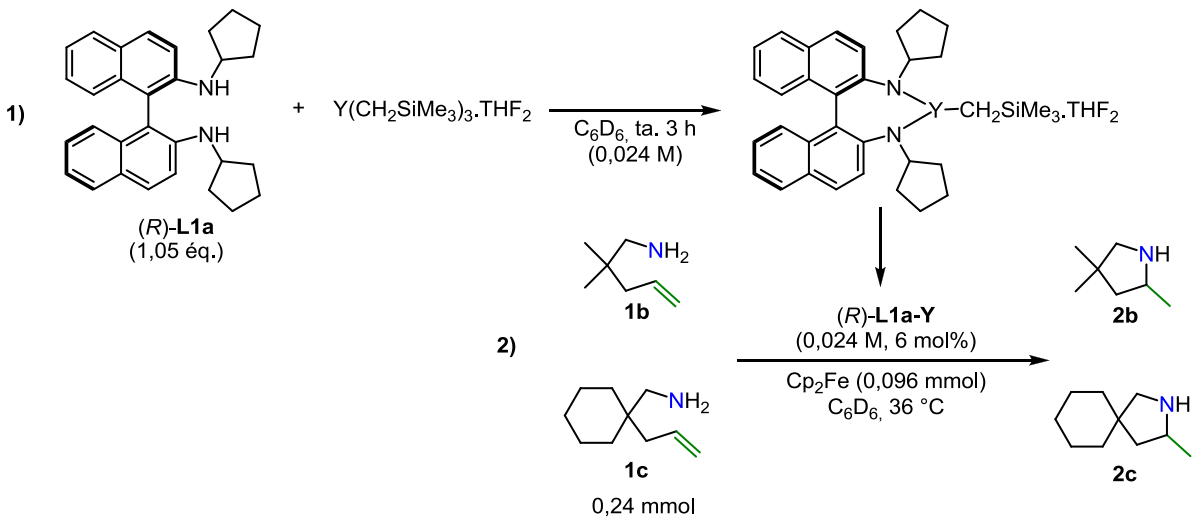


Schéma 41 : Mode opératoire de référence utilisé pour cette étude

Le complexe (*R*)-**L1a-Y** est préalablement généré *in-situ* dans le benzène [D_6] (0,024 M) par réaction entre un équivalent de précurseur homoleptique tris-alkyle d'yttrium $Y(CH_2SiMe_3)_3.THF_2$ avec 1,05 équivalent de ligand énantiopur (*R*)-**L1a**. Après la formation complète du complexe en solution, ce dernier (600 µL, 6 mol%) est ajouté sur les substrats **1b** ou **1c** (0,24 mmol) et du ferrocène est ajouté au milieu réactionnel en tant qu'étalon interne. La réaction est alors suivie par RMN ^{1}H dans un spectromètre thermostaté à 36 °C.

Cette procédure de catalyse a pu être mise au point suite à l'étude, dans les différentes étapes, de l'évolution des espèces au cours du temps par RMN ^{1}H. Le détail des différentes observations réalisées au cours de cette étude est décrit dans la partie suivante.

1. Observations préliminaires

1.1. Suivi de la formation du complexe en solution.

Dans un premier temps une observation de la formation du complexe (*R*)-**L1a-Y** en solution au cours du temps a été réalisée. Afin d'assurer une complexation totale du précurseur d'yttrium et d'éviter toute possibilité de catalyse par $Y(CH_2SiMe_3)_3.THF_2$ un léger excès de ligand (5 %) est ajouté lors de la préparation de la solution de complexe (*Schéma 42*).

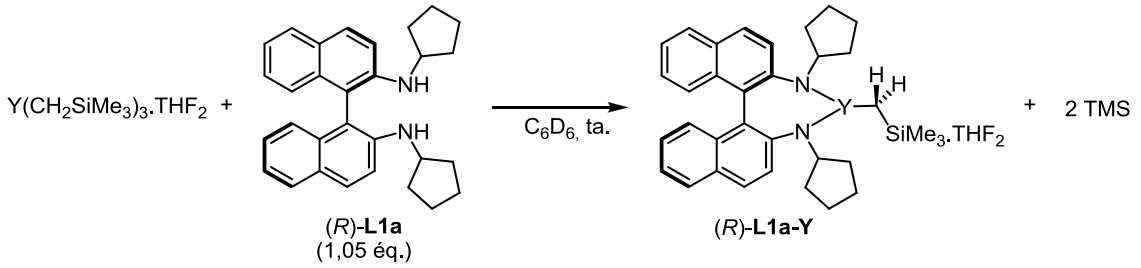


Schéma 42 : Schéma de formation du complexe neutre d'yttrium (R)-L1a-Y

Les signaux RMN ^{1}H présents en champ fort renseignent efficacement sur l'état d'avancement de la formation du complexe en solution (Figure 17).

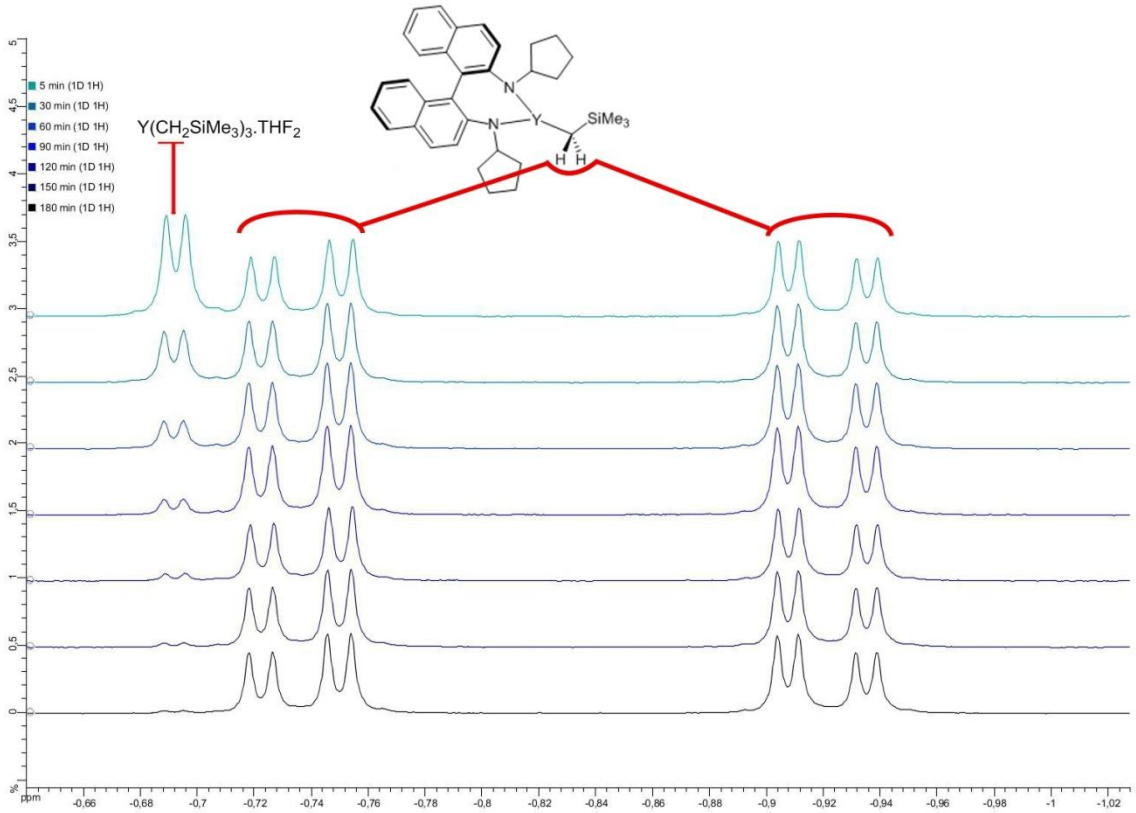


Figure 17 : Evolution des signaux RMN ^{1}H lors de la formation du complexe (R)-L1a-Y entre 5 et 180 min. De haut en bas signal RMN ^{1}H entre 0 et -1 ppm après 5, 30, 60, 90, 120, 150 et 180 min.

Un doublet est en effet visible pour les trois Y-CH_2-Si équivalents du précurseur d'yttrium $Y(CH_2SiMe_3)_3.THF_2$ à δ = -0,69 ppm avec une constante de couplage avec le noyau d'yttrium J^2 = 3,0 Hz. Le précurseur tris-alkyle réagit avec le ligand pour former le complexe et libérer deux équivalents de TMS (*Schéma 42*). Le signal **[Y]**-CH_2-Si résultant apparait sous la forme d'un doublet dédoublé caractéristique pour chaque proton diastéréotope δ = -0,74 et -

0,92 ppm, $J^2_{H\text{-}H}$ = 11,1 Hz, $J^2_{H\text{-}Y}$ = 3,1 Hz (Figure 17). Le suivi de la réaction de formation du complexe (*R*)-**L1a-Y** au cours du temps permet de voir qu'il faut 3 heures de réaction avant d'obtenir une solution de précatalyseur avec ratio (*R*)-**L1a-Y** / $Y(CH_2SiMe_3)_3.THF_2$ suppérieur à 99 : 1. Cette solution de précatalyseur (Figure 18, les pics non identifiés correspondent aux signaux de l'excès de ligand introduit) a alors été utilisée dans la catalyse de la réaction d'hydroamination intramoléculaire sur les substrats **1b** ou **1c**.

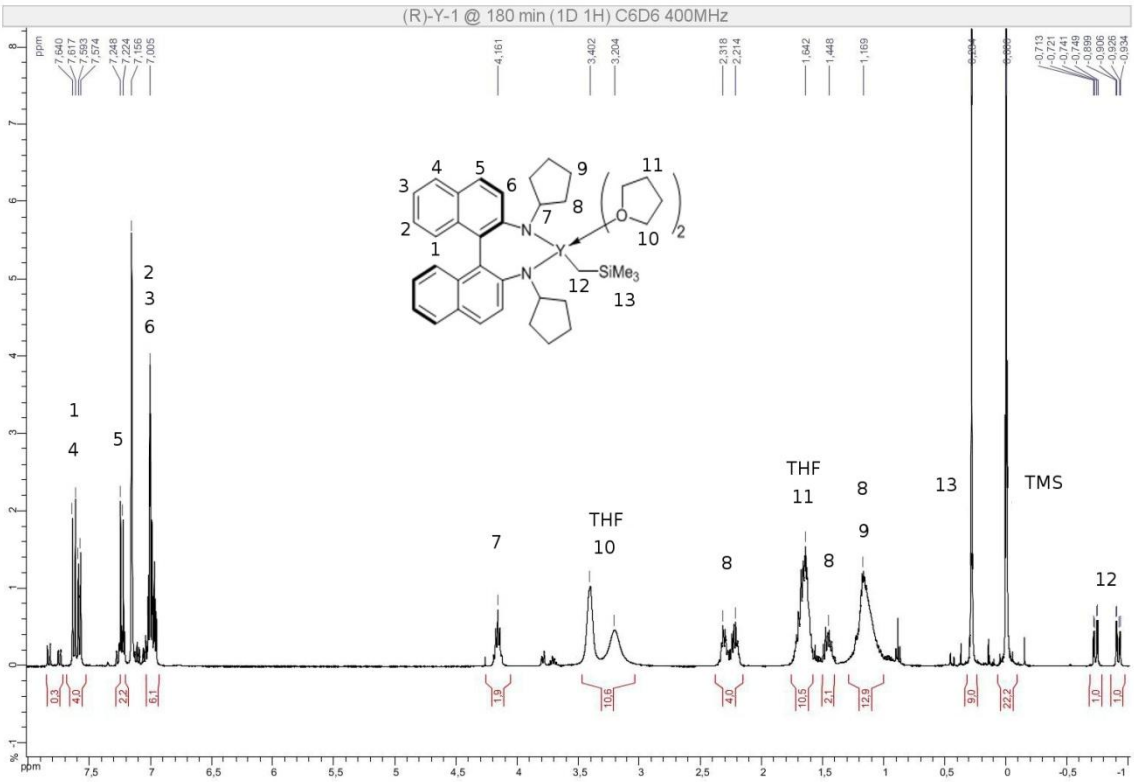


Figure 18 : RMN ^{1}H de la solution de précatalyseur (R)-L1a-Y à 0,024 M dans le benzène-[D_6] après 180 min.

1.2. Identification du milieu réactionnel par RMN ^{1}H au cours de la catalyse.

Les catalyses sont réalisées avec la méthode de préparation de la solution de précatalyseur (*R*)-**L1a-Y** décrite précédemment (3 h, 0,024 M dans le C_6D_6), ce dernier étant alors ajouté sur le substrat (**1b** ou **1c** : 0,24 mmol) en présence de ferrocène comme étalon interne.

Le spectre RMN ^{1}H du milieu réactionnel révèle l'absence totale de signaux négatifs dès le début de l'expérience témoignant d'une réaction de protonolyse très rapide et totale entre le précatalyseur **[Y]**-alkyle et le substrat pour conduire vraisemblablement à la formation de l'espèce amido correspondante (Schéma 43).

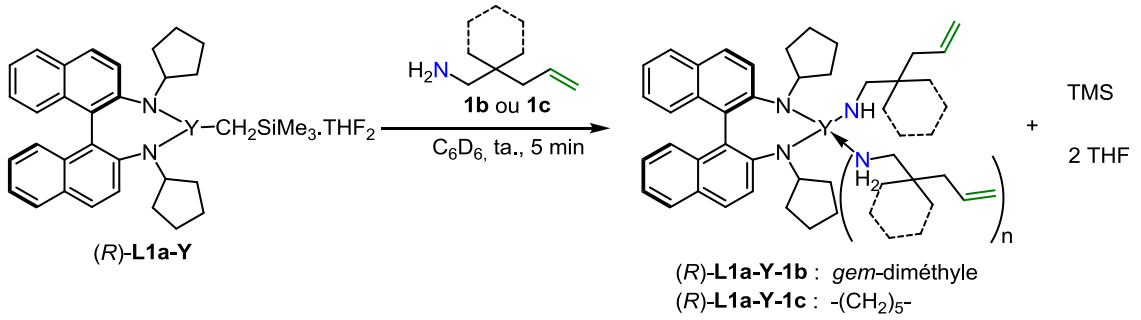


Schéma 43 : Métathèse alkyl-amido rapide et irréversible en solution

D'autre part on peut voir différents signaux pour des protons équivalents du THF ce qui est caractéristique de différents états de coordination des molécules de THF en solution. Par soucis de lisibilité il ne sera plus représenté sur les complexes d'yttrium bien que comme on a pu le voir cette simplification est partiellement fausse.

1.3. Influence du taux catalytique sur la résolution des signaux RMN ^{1}H.

Il a pu être observé sur les spectres RMN ^{1}H précédents du milieu réactionnel que les signaux relatifs au substrat comme au produit sont relativement mal résolus lors des tests catalytiques. Cet élargissement des pics a pu être attribué au complexe en observant la modification du spectre RMN en fonction du taux catalytique, à concentration en substrat constante (Figure 19).

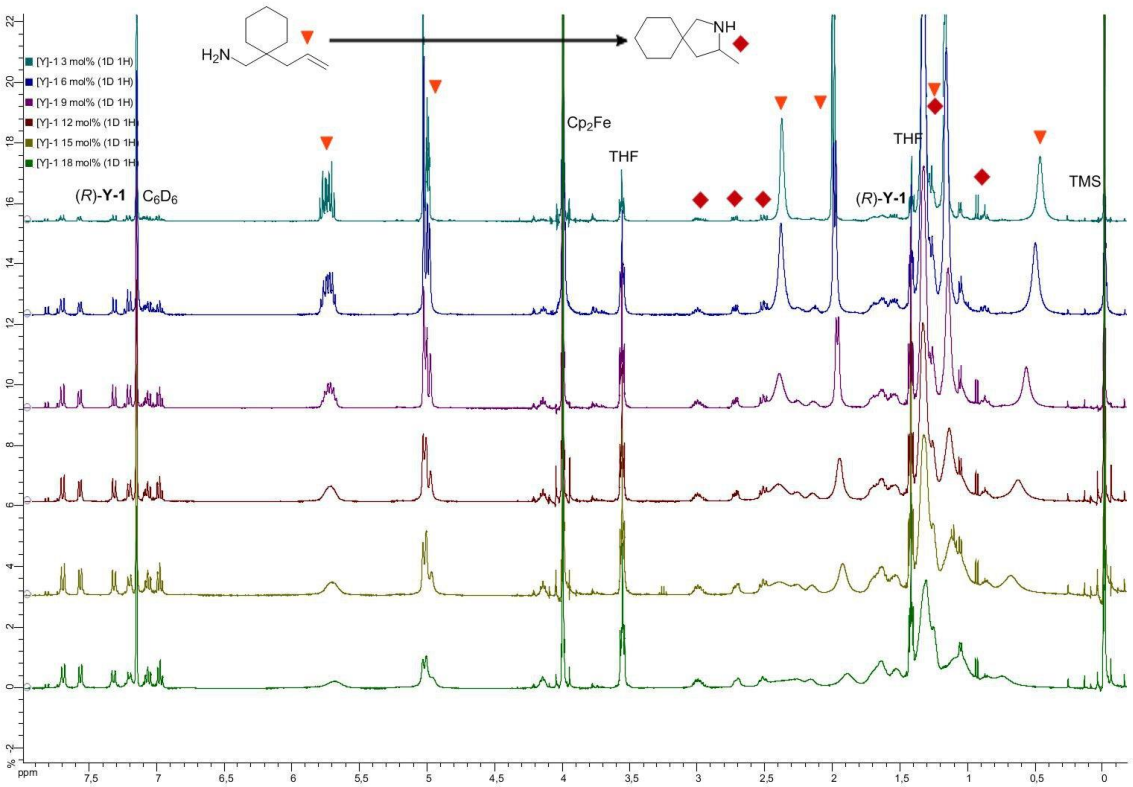


Figure 19 : RMN ^{1}H après 5 min du milieu réactionnel contenant 0,24 mmol de substrat 1c avec un taux en complexe variable, de haut en bas, taux catalytique de 3, 6, 9, 12, 15 et 18 mol%. Les signaux identifiés ▼ correspondent au substrat tandis que les signaux identifiés par ◆ correspondent au produit de la réaction d'HA.

Un élargissement des pics est visible en présence du catalyseur et cette baisse de résolution augmente considérablement avec l'élévation du taux catalytique. Cet effet est caractéristique d'un échange rapide (par rapport à la vitesse de la RMN) des aminopentènes dans la sphère de coordination du métal avec les substrats libres en solution[5] (Schéma 44).

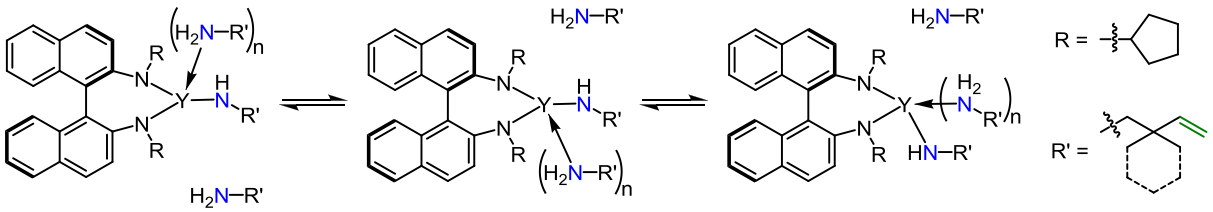


Schéma 44 : Illustration de l'échange d'amines dans la sphère de coordination du métal

Bien qu'aucune espèce intermédiaire n'ai pu être isolée, cette étude a permis de mettre en place les conditions réactionnelles pour une étude par RMN de la réaction de cyclohydroamination des aminopentènes **1b** et **1c** catalysée par le complexe (*R*)-**L1a-Y**.

1.4. Etude du comportement du système catalytique en présence de quantités sub- et sur-stoechiométriques en aminopentène.

Afin d'identifier d'éventuels intermédiaires du cycle catalytique des expériences utilisant des quantités sub- ou sur-stoechiométriques ont été conduites (Schéma 45).

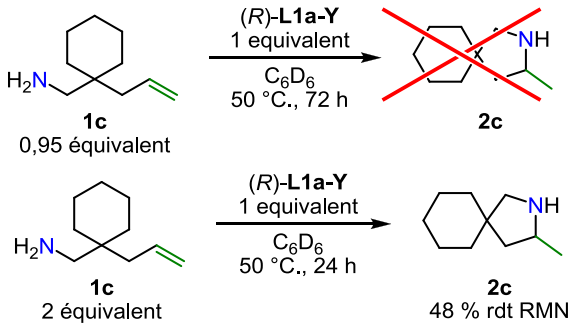


Schéma 45 : Mise en évidence de la nécessité d'un excès de substrat pour effectuer la réaction

Il a pu être observé (RMN ^{1}H) qu'aucune réaction de cyclohydroamination ne se produisait lors d'une utilisation sub-stœchiométrique en quantité en substrat (0,95 éq. / (*R*)-**L1a-Y**), même après un temps de réaction prolongé. Aucun produit d'insertion d'oléfine n'ayant été observé, ni aucune autre réactivité, ce résultat n'est pas en faveur du passage par un mécanisme imido ou d'insertion migratoire [1,2] de l'oléfine dans la liaison yttrium-amido.

Dans le cas où le substrat est ajouté en excès par rapport au complexe d'yttrium (2 éq. / (*R*)-**L1a-Y**), la formation du produit d'hydroamination a pu être obtenue. La quantité de produit formé a pu être estimée à près de 50 % de rendement RMN par rapport à l'aminopentène initialement introduit. Ces observations permettent d'affirmer d'une part qu'un excès de substrat est nécessaire dans le mécanisme de catalyse de la réaction, mais également qu'un équivalent de ce substrat, par rapport au complexe, est « sacrifié » pour générer l'espèce active du catalyseur. En effet l'obtention de seulement 50 % de rendement lors de l'utilisation de deux équivalents d'aminopentène est cohérente avec la perte d'un équivalent de substrat pour former le catalyseur qui est alors capable de cycliser la moitié restante de substrat et où le produit ne pourrait pas servir de source de proton pour faire tourner ce mécanisme de manière catalytique.

2. Présentation de la loi de vitesse et détermination de l'ordre apparent de réaction.

Les expériences nécessaires pour établir la loi de vitesse du système ont été entreprises en sachant que cette loi pouvait s'écrire sous la forme :

$$v = -\frac{d(substrat)}{dt} = k[catalyseur]^{\alpha}[substrat]^{\beta}$$

Dans un premier temps, la détermination des différents ordres partiels de la réaction a été effectuée par la méthode intégrale ; cette dernière se base sur l'étude de l'évolution de la concentration des espèces en solution durant un temps supérieur à trois fois le temps de demi-vie de la réaction.

A partir des premières expériences menées, il a pu être mis en évidence que la catalyse se produisait selon une équation de vitesse de pseudo-premier ordre (Figure 20 et Figure 21).

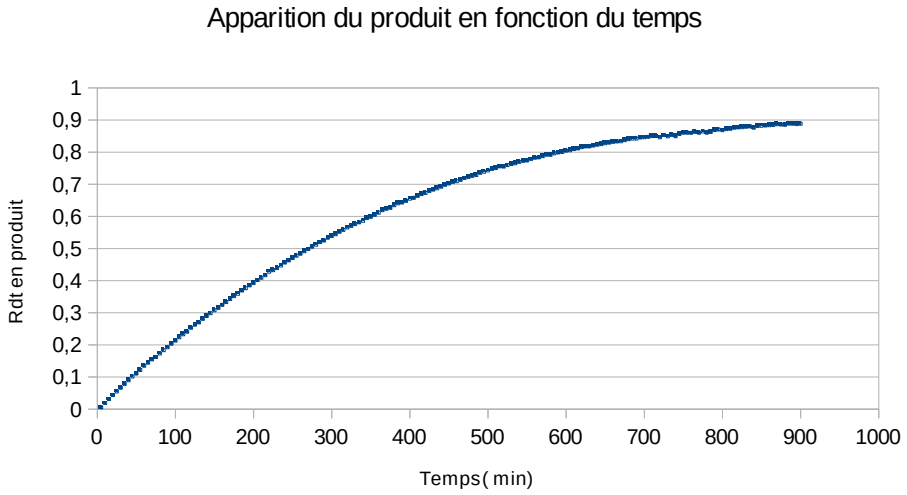


Figure 20 : évolution de la proportion en produit 2b en fonction du temps avec pour conditions initiales 1b (0,24 mmol), (R)-L1a-Y (0,024 M, 6 mol%) dans C_6D_6 à 50 °C

La méthode intégrale utilise la forme intégrée de l'équation de vitesse pour déterminer l'ordre. Dans le cas présent la variation de la quantité de produit est observée et la concentration en catalyseur est supposée constante au cours de la catalyse. Il est alors possible de simplifier l'équation de vitesse sous la forme :

$$-\frac{d(substrat)}{dt} = k_{obs}'[substrat]^{\beta} \quad \text{avec} \quad k_{obs}' = k[catalyseur]^{\alpha}$$

En supposant que la réaction observée est d'ordre 1, l'intégrale de l'équation de vitesse entre le temps zéro (t_0) et un temps quelconque conduit à :

$$\ln([substrat]_t) = -k_{obs}{}'t + \ln([substrat]_0)$$

Ou :

$$\ln\left(\frac{[substrat]_t}{[substrat]_0}\right) = -k_{obs}{}'t$$

Si la cinétique suit une loi d'ordre 1, alors le tracé de la courbe $\ln\left(\frac{[substrat]_t}{[substrat]_0}\right)$ en fonction du temps doit être une droite.

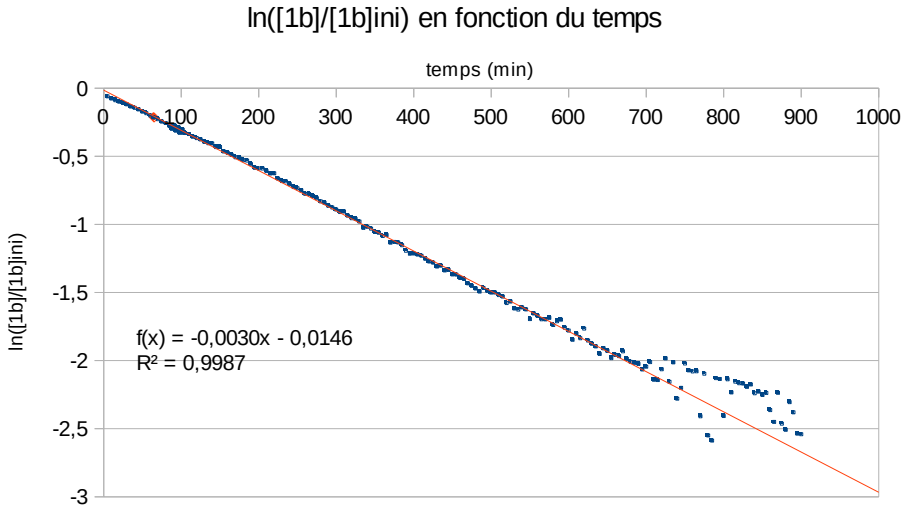


Figure 21 : tracé de la courbe ln([1b]/[1b]$_{ini}$) en fonction du temps avec pour conditions initiales 1b (0,24 mmol), (R)-L1a-Y (0,024 M, 6 mol%) dans C_6D_6 à 50 °C. La droite représente la droite de meilleur ajustement par la méthode des moindres carrés.

L'ordre apparent de la réaction suivant la concentration en substrat est donc de 1. Ce résultat diffère de l'ordre zéro très classiquement observé avec les systèmes lanthanocènes.[3a, 8] En revanche des ordres suppérieurs[17a, b] (1 ou 2) ont déjà été obtenus pour des catalyseurs possédant un environnement stérique bien moins contraint que des lanthanocènes.

Cette méthode a été appliquée à la détermination des ordres partiels en catalyseur (α).

3. Détermination de l'ordre partiel en catalyseur dans la loi de vitesse.

L'ordre partiel en catalyseur peut être aisément obtenu en faisant varier la concentration initiale en précatalyseur tout en maintenant la concentration initiale en substrat constante.

Une évolution linaire de la constante de vitesse apparente de la réaction en fonction de la concentration en catalyseur est caractéristique d'un ordre partiel en concentration en catalyseur de 1.

En se plaçant dans les conditions de référence décrites au Schéma 41 (**1** : 0,24 mmol, Cp_2Fe : 0,096 mmol, C_6D_6, 36 °C) et en faisant varier la concentration en précatalyseur, il est possible de tracer la courbe $k_{obs} = f$ [(*R*)-**L1a-Y**] (Figure 22).

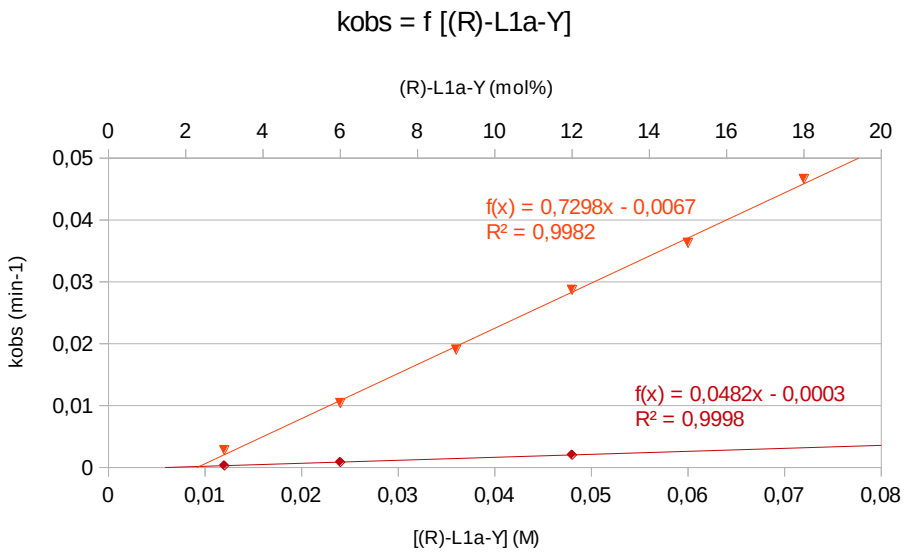


Figure 22 : Evolution du k_{obs} en fonction de la concentration en catalyseur avec $[1]_{ini}$ = 0,4 M. Les points (▼) correspondent au substrat 1c (cyclohexyl) tandis que les points (◆) correspondent au substrat 1b (gem-diméthyle). Les droites représentent des droites de meilleur ajustement déterminé par la méthode des moindres carrés.

La variation des k_{obs} en fonction de la concentration initiale en précatalyseur suit une loi linéaire pour les deux substrats sur une gamme de concentration d'un facteur 4 pour l'aminopentène **1b** (0,012 à 0,048 M) et d'un facteur 6 pour l'aminopentène **1c** (0,012 à 0,072 M). La linéarité de ces courbes correspond à un ordre partiel en catalyseur de 1. Cela permet de préciser l'équation de vitesse :

$$v = k_{obs}[catalyseur]^1$$

Ce résultat indique l'implication d'une espèce monométallique comme catalyseur lors de l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme de la réaction.

4. Influence de la concentration en substrat sur la cinétique de la réaction.

Une première tendance de l'influence de la concentration en substrat sur la cinétique de la réaction peut être obtenue en superposant les courbes montrant la variation du ln([substrat]/[substrat]$_0$) en fonction du temps et à différentes concentrations initiales en substrat (Figure 23).

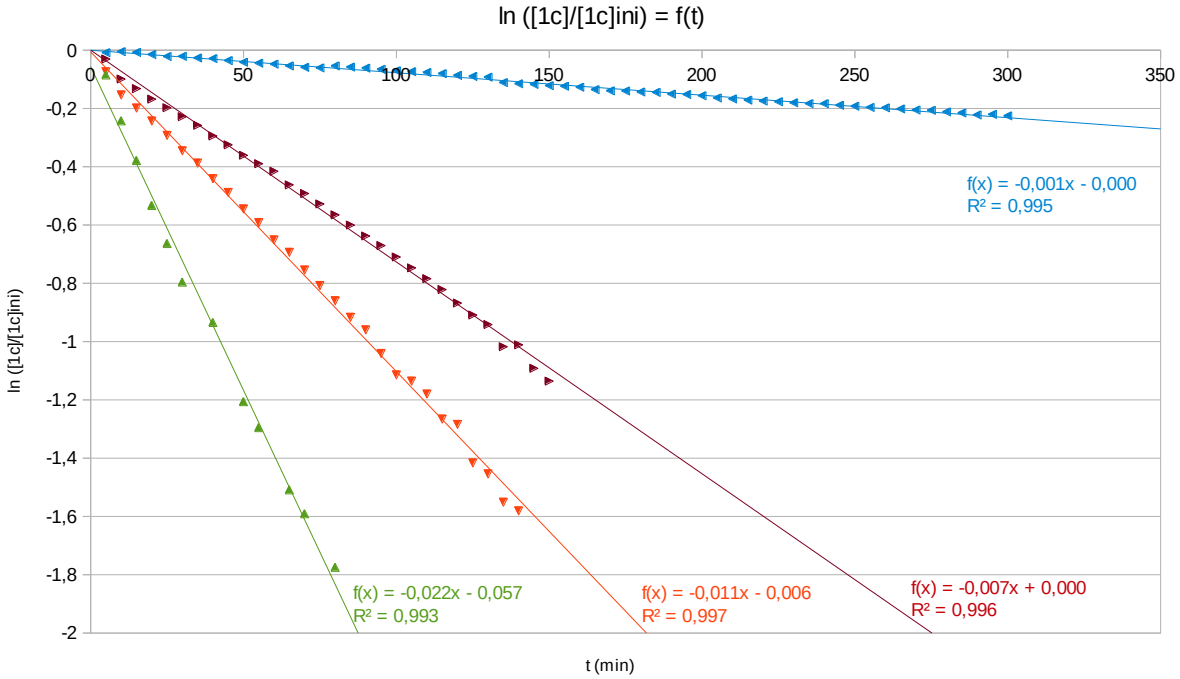


Figure 23 : Evolution de ln([substrat]/[susbtrat]0) en fonction du temps pour [catalyseur] = 0,024 M. Les correspondances des courbes en fonction des concentrations initiales en aminopentène 1c sont les suivantes : C_0(1c) ▲ = 0,2 M ; ▼ = 0,4 M ; ▶ = 0,6 M ; ◀ = 0,8 M. Les droites représentent des droites de meilleur ajustement déterminé par la méthode des moindres carrés.

Ces expériences montrent une nette diminution de la vitesse de réaction avec l'augmentation de la concentration initiale en substrat. Cette influence pourrait mettre en évidence une inhibition du catalyseur par l'aminopentène **1c**.[17c]

Il faut noter que chacune des expériences conduites en faisant varier la concentration initiale en substrat **1c** a conduit au même excès énantiomérique de 48±2 % ee pour le produit **1c**, ce qui pourrait suggérer que la structure de l'espèce catalytique en solution ne dépend pas de la concentration en substrat dans la gamme de concentration considérée (0,2 – 0,8 M).

La courbe montrant l'évolution de la constante de vitesse apparente de la réaction observée en fonction de la concentration initiale en amine (Figure 24) témoigne d'une inhibition de la réaction par l'aminopentène **1c** pour des concentrations comprises entre 0,2 et

0,8 M. L'utilisation d'aminopentène avec des concentrations initiales supérieures à 0,8 M ne permet plus d'observer d'activité catalytique de la part du complexe d'yttrium.

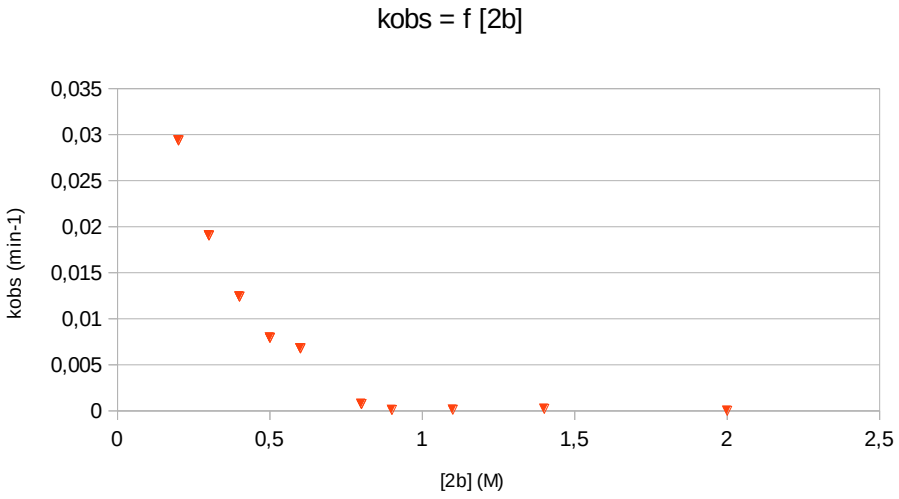


Figure 24 : Evolution des k_{obs} en fonction de [1c] pour [Y] = 0,024 M

Ces résultats mettent en évidence que la concentration en substrat intervient dans la loi de vitesse avec un ordre plus complexe que l'ordre de 1 précédemment déterminé (page 62).

D'après les tests stœchiométriques et sur-stœchiométriques réalisés au début de l'étude, il a pu être mis en évidence que la présence d'une quantité équimolaire de catalyseur et de substrat ne permettait pas d'observer de réactivité. Il semble donc intéressant d'étudier le comportement du système catalytique aux alentours de ces conditions particulières. Cependant la vitesse de réaction trop importante de l'aminopentène **1c** à faible concentration (~0,25 M) ne permet pas de mesurer les constantes de vitesse avec suffisamment de précision. Pour cette raison, l'étude a été poursuivie avec le substrat **1b** possédant une vitesse de cyclisation moins élevée ce qui permet des mesures plus fiables.

Afin d'obtenir des informations supplémentaires, les vitesses initiales de réaction ont été mesurées en prenant la tangente à la courbe représentant l'apparition du produit en fonction du temps pour une conversion inférieure à 5 %. Il a alors pu être observé que les vitesses initiales augmentaient sur une gamme de concentration faibles allant de 0,05 à 0,08 M, pour ensuite, de manière identique à ce qui avait pu être observé pour le substrat **1c**, décroitre en fonction de l'augmentation de la concentration initiale en aminoalcène **1b** dans une gamme de concentration allant de 0,08 à 0,6 M (Figure 25).

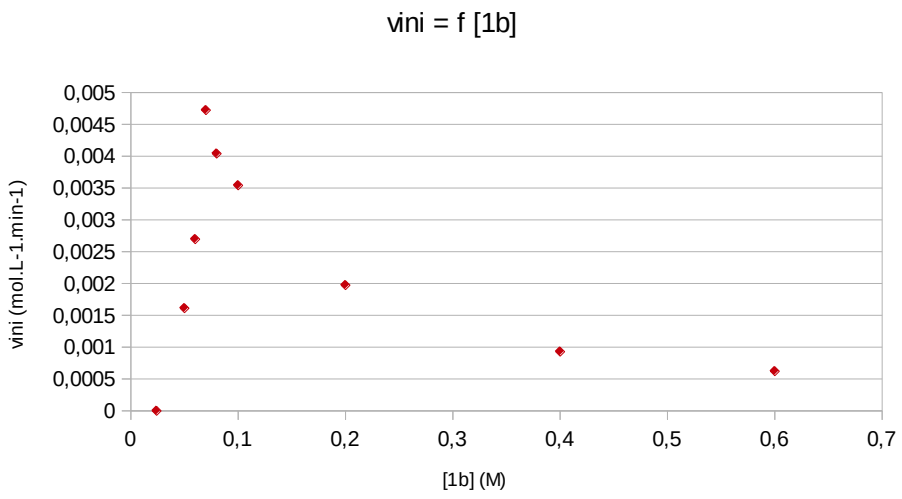


Figure 25 : Evolution des vitesses initiales (v_{ini} : pente de la courbe [1b] = f(t) pour une conversion inférieure à 5 %) en fonction de [1b] pour [Y] = 0,024 M

Cette courbe présente un maximum pour une concentration initiale en aminopentène **1b** égale à 0,07 M. Cette concentration correspond, à partir des conditions employées, à un taux catalytique de 34,3 mol%. La vitesse de la réaction augmente donc jusqu'à atteindre un maximum à cette concentration particulière, qui équivaut à la présence, dans l'état initial, de 3 équivalents de substrat ajouté par rapport au précatalyseur.

D'autre part après ce point particulier à 0,07 M, une chute de la vitesse initiale est observée avec l'augmentation de la concentration initiale en substrat. Ce comportement est significatif d'une inhibition de la catalyse par l'aminopentène. Et cette inhibition est observée pour tout rapport [substrat]/[catalyseur] supérieur à 3 : 1.

Au vue de ces résultats il peut être sensé d'avancer que le catalyseur coordiné par 1 ou 2 molécules de substrat : **[Y]**(NHR)(NH2R)n avec $1 \leq n \leq 2$ (**[Y]-1b'**) est actif en catalyse d'hydroamination, alors que pour n > 2 une nouvelle espèce moins active (ou inactive) est générée (Schéma 46).

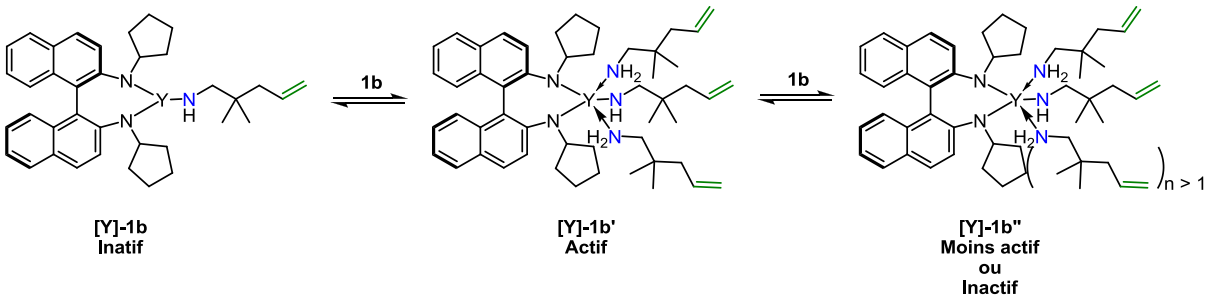


Schéma 46 : Présentation de différents états de coordination en solution de de leur activité supposé

L'ensemble de ces observations diffère des résultats apportés par les complexes de lanthanocène mais se rapproche des résultats rapportés dans la bibliographie avec des centres métalliques peu encombrés.[17a, b]

5. Détermination des paramètres énergétiques de l'étape limitante

L'observation de l'activité du système à différentes températures permet de déterminer les paramètres énergétiques de l'étape limitante du cycle catalytique à partir des lois d'Arrhénius et d'Eyring.

5.1. Application de la loi empirique d'Arrhénius aux résultats

La loi empirique d'Arrhénius met en évidence une relation linéaire entre k et $\exp(1/T)$:

$$k = A.\exp\left(-E_a \,/\, \mathrm{R}T\right)$$

Où A est un terme pré-exponentiel exprimé dans la même unité que k (mol.L^{-1}.min^{-1}). E_a est un paramètre empirique, reflétant l'énergie nécessaire au système pour conduire à la réaction, nommée énergie d'activation. R correspond à la constante des gaz parfaits et T est la température exprimée en Kelvin. Afin de déterminer plus aisément l'énergie d'activation, l'équation suivante est utilisée :

$$\ln(k) = -E_a \,/\, \mathrm{R}T \; + \ln\left(A\right)$$

Ainsi $-E_a$/R est donné par la pente de la courbe $\ln(k) = f(1/T)$ (Figure 26) avec des k déterminés par la méthode intégrale.

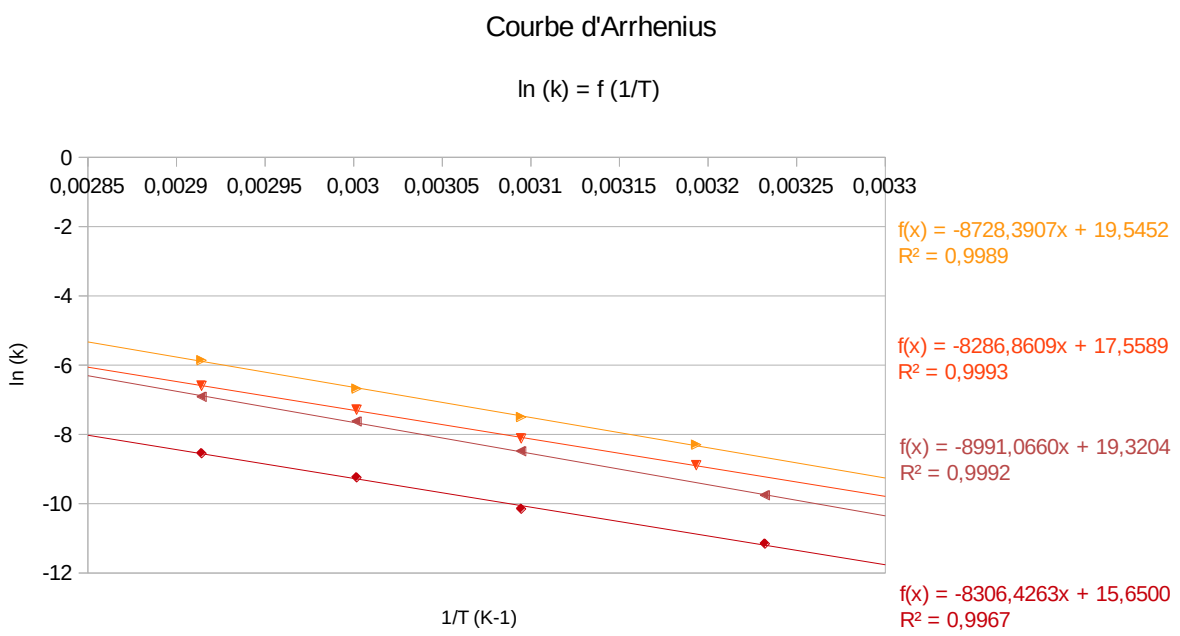
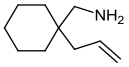
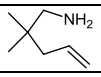


Figure 26 : Tracé des courbes d'Arrhénius, de haut en bas ▶ 1c (C_0 = 0,4 M), ▼ 1c (C_0 = 0,6 M), ◀ 1c (C_0 = 0,8 M), ◆ 1b (C_0 = 0,4 M). Les droites représentent des droites de meilleur ajustement déterminé par la méthode des moindres carrés.

L'énergie d'activation (J.mol^{-1}) est obtenue par la relation $E_a = -pente.\mathrm{R}$

Tableau 1 : Résultats extraits des courbes d'Arrhénius

Substrat		C_0 (mol.L^{-1})	Ea (kJ.mol^{-1})	Ea (kcal.mol^{-1})
1c		0,4	72,57	17,34
		0,6	68,90	16,46
		0,8	74,76	17,86
1b		0,4	69,06	16,50

Ces énergies d'activation sont proches des résultats rapportés dans la bibliographie par Marks[8] avec des systèmes lanthanocène bien que supérieures ($H_2N(CH_2)_3CH{=}CH_2$ / $Cp^*_2LaCH(SiMe_3)_2$, E_a = 13,4 kcal.mol^{-1}).

5.2. Application de la loi théorique d'Eyring aux résultats

L'équation d'Eyring permet de calculer les paramètres d'enthalpie et d'entropie d'activation relatifs au système étudié. Elle se présente sous la forme :

$$k = (\kappa_b T \,/\, \mathrm{h}).\exp\left(-\Delta H^{\pm}/\mathrm{R}T\right).\exp\left(\Delta S^{\pm}/\mathrm{R}\right)$$

Où k est exprimé en mol.L^{-1}.s^{-1}, κ_b représente la constante de Bolzmann, h la constante de Planck, $\Delta H^{\pm}$ l'enthalpie d'activation et $\Delta S^{\pm}$ l'entropie d'activation du système. Cette équation peut être réécrite sous la forme :

$$\ln\left(\frac{k.\mathrm{h}}{T\kappa_b}\right) = -\frac{\Delta H^{\pm}}{\mathrm{R}T} + \frac{\Delta S^{\pm}}{\mathrm{R}}$$

Le tracé de la courbe $\ln\left(\frac{k.\mathrm{h}}{T\kappa_b}\right) = f\left(\frac{1}{T}\right)$ permet donc de remonter directement au paramètre $-\frac{\Delta H^{\pm}}{\mathrm{R}}$ (pente de la courbe) et d'extrapoler $\frac{\Delta S^{\pm}}{\mathrm{R}}$ à partir de l'ordonnée à l'origine.

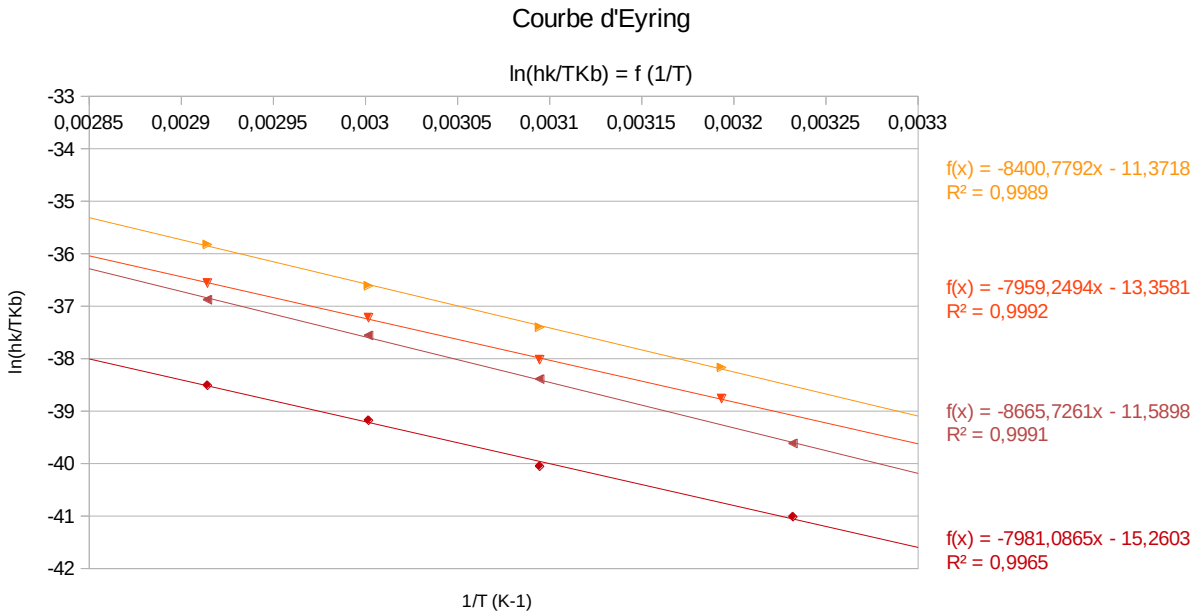
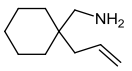


Figure 27 : Tracé des courbes d'Eyring, de haut en bas 1) ▶ 1c (C0 = 0,4 M), 2) ▼ 1c (C0 = 0,6 M), 3) ◀ 1c (C0 = 0,8 M), 4) ◆ 1b (C0 = 0,4 M). ***Les droites représentent des droites de meilleur ajustement déterminé par la méthode des moindres carrés.***

L'enthalpie libre de réaction est calculée à partir des paramètres d'enthalpie et d'entropie par la formule : $\Delta G^{\pm} = \Delta H^{\pm} - T\Delta S^{\pm}$

Tableau 2 : Résultats extraits des courbes d'Eyring

Substrat		C_0 (mol.L^{-1})	$\Delta H^{\pm}$ (kJ.mol^{-1})	$\Delta H^{\pm}$ (kcal.mol^{-1})	$\Delta S^{\pm}$ (J.mol^{-1}.K^{-1})	$\Delta S^{\pm}$ (cal.mol^{-1}.K^{-1})	$\Delta G^{\pm}$ (298 K) (kJ.mol^{-1})	$\Delta G^{\pm}$ (298 K) (kcal.mol^{-1})
1c		0,4	69,85	16,69	-94,55	-22,59	98,02	23,42
		0,6	66,18	15,81	-111,07	-26,54	99,27	23,72
		0,8	72,05	17,21	-96,36	-23,02	100,77	24,08
1b		0,4	66,36	15,85	-126,88	-30,31	104,17	24,89

Les valeurs obtenues sont très similaires à celle rapportées dans la bibliographie avec des lanthanocène[8] ($\Delta H^{\pm}$ = 12,7 kcal.mol^{-1}, $\Delta S^{\pm}$ = -27 cal.mol^{-1}) ou des complexes non métallocènes de terre rare[17c] ($\Delta H^{\pm}$ = 57,4 kJ.mol^{-1}, $\Delta S^{\pm}$ = -103 J.mol^{-1}). Les valeurs modérées d'enthalpie d'activation suggèrent un état de transition concerté où le nombre de liaisons créées compenserait le nombre de ruptures. Les valeurs élevées de l'entropie d'activation sont caractéristiques d'un état de transition hautement ordonné.

III) Conclusion

Au cours de cette étude, il a pu être mis en évidence que la catalyse de la réaction de cyclohydroamination des aminopentènes **1b** et **1c**, par le complexe (*R*)-**L1a-Y**, n'était possible qu'en présence d'un excès de substrat. Effectivement le mélange stœchiométrique de substrat et de complexe est totalement inactif en catalyse. D'autre part il a été montré qu'un équivalent de substrat est sacrifié lors de l'activation du complexe. L'ajout de plus de trois équivalents d'aminoalcène par rapport au complexe conduit à un phénomène d'inhibition par le substrat limitant l'activité du complexe à une gamme de taux catalytique comprise entre ~ 3 et 50 mol%. De plus les paramètres d'activation $\Delta \boldsymbol{H}^{\pm} \approx$ 16 kcal.mol^{-1}, $\Delta \boldsymbol{S}^{\pm} \approx$ -24 cal.mol^{-1}, $\Delta \boldsymbol{G}^{\pm} \approx$ 24 kcal.mol^{-1}, significatifs d'un état de transition concerté hautement ordonné, ont pu être mesurés. A partir de toutes les données obtenues le mécanisme décrit dans le Schéma 47 est proposé pour le système étudié.

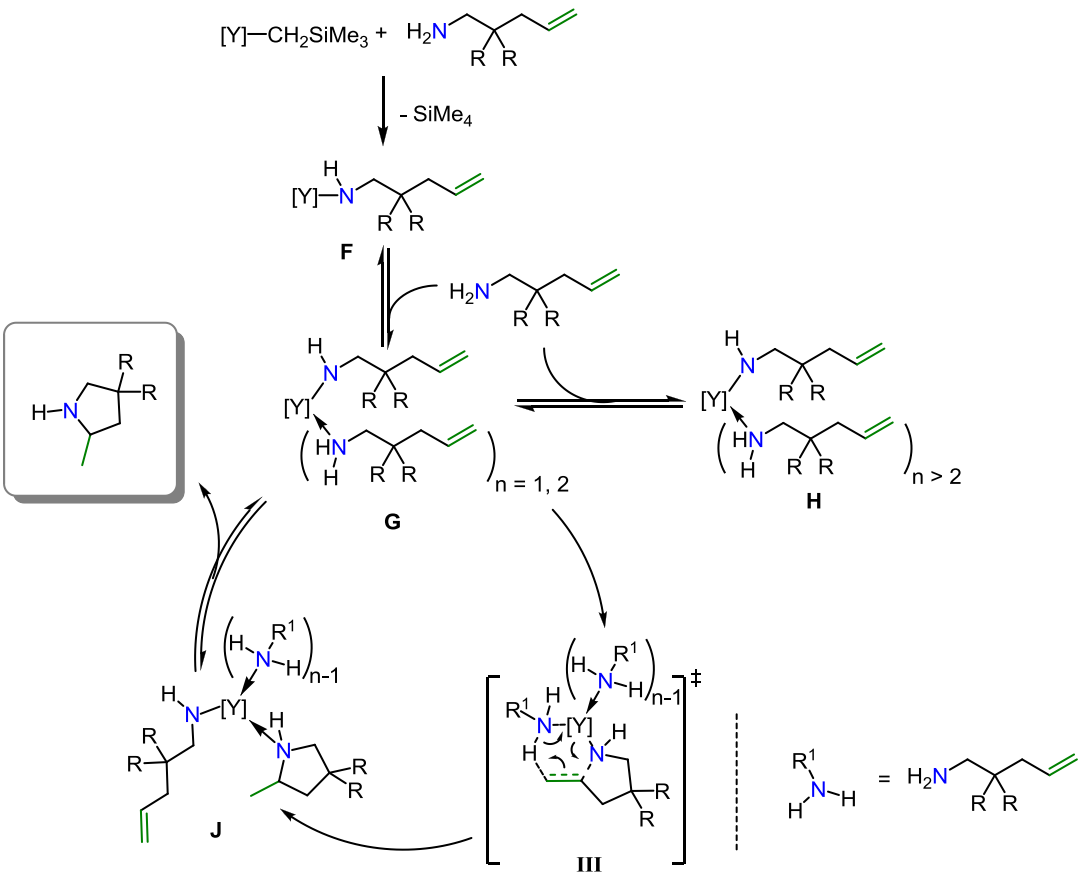


Schéma 47 : Mécanisme proposé d'action du système catalytique étudié passant par un état de transition à 6 centres

Une première étape d'activation par protonolyse rapide et irréversible du précatalyseur par le substrat génère l'espèce **F**. Cette dernière est susceptible d'être coordinée par une ou plusieurs molécules de substrat pour conduire aux espèces **G** (active, pour 0 < n < 3) et **H** (moins active/inactive, pour n > 2), ces deux dernières étant en équilibre. L'espèce active **G** peut conduire à l'intermédiaire à 6 centres **III**, hautement organisé et polarisé conduisant par un mécanisme concerté à la formation du produit de cyclohydroamination désiré. Ce dernier peut alors être libéré de l'espèce **J** dans une dernière étape pour régénérer le catalyseur.

IV) Experimental section

General:

All manipulations were carried out under an argon atmosphere by using standard Schlenk or glove box techniques. Benzene-[D_6] were dried with sodium benzophenone ketyl, transferred under vacuum and stored over activated 3Å molecular sieves. Ferrocene was purified by sublimation. All aminoalkenes derivatives were further dried for at least 2 h on 3 Å molecular sieves with a few drops of benzene-[D_6], to increase fluidity, prior to use.

Reference procedure for kinetic experiments on hydroamination of aminopentenes 1b and 1c catalysed by complexe (*R*)**-L1a-Y:** In a glovebox, a solution of [$Y(CH_2TMS)_3(THF)_2$] (11.9 mg, 0.024 mmol) in C_6D_6 (500 µL) was added into a solution of *(R)-N,N'*-dicyclopentyl-1,1'-binaphthyl-2,2'-diamine ligand (10,6 mg, 0.0252 mmol) in C_6D_6 (500 µL) at ambient temperature. The clear reaction mixture turned to a yellow colored solution. The homogeneous reaction solution was then allowed to stir 3 h at ambient temperature and an aliquot (600 µL, 0,024 M) was transferred to a vial containing the appropriate aminopentene: **1b** (27.2 mg, 0.24 mmol) or **1c** (36.8 mg, 0.24 mmol) and ferrocene (17.9 mg, 0.096 mmol). The reaction mixture was then introduced into a screw-tap or a J. Young-tap NMR tube and the progress of the reaction was monitored by ^{1}H NMR spectroscopy using TMS as internal standard for chemical shifts and ferrocene as internal standard for integrations.

NMR parameters:

^{1}H NMR spectra spectra were recorded on Bruker DRX 400 NMR spectrometers, operating at 400 MHz and kept at 36 °C unless otherwise stated. Each kinetic experiment was monitored every 5 min during the appropriate time using the following parameters**:**

Spectrum width: 10 ppm	Number of scans per experiment: 2
Window center: 3.4 ppm	Relaxation time: 90 sec
Number of points per scan: 12k	Waiting time between two experiments: 109 sec

Chromatography analysis:

HPLC analyses were carried out on a P100 chromatograph equiped with an UV detector.

The enantiomeric excess values of cyclised product **2b** and **2c** were determined from the benzoyl derivatized by HPLC analysis using a (*S*,*S*)-Whelk-O1 column (EtOH/hexane 25/75 ; 0,8 mL.min^{-1}, λ 254 nm).

General procedure for derivatization: To a solution of pyrrolidine (0.24 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL), were added dimethylaminopyridine (6 mg, 0.04 mmol), triethylamine (34 µL, 0.24 mmol) and 1-benzoyl chloride (54 µL, 0.36 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for two hours and then hydrolysed with water (5 mL). The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (5 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC plate (silica gel) (EtOAc/pentane 25/75), dissolved in EtOH/hexane (25/75, 2 mL) and injected.

Complex (*R*)-**L1a-Y** [1a] was previously used and described by the laboratory.

Aminopentenes **1b**[18] and **1c**[19] were prepared according reported procedures.

[18] (a) Y. Tamaru, M. Hoju, H. Higashumura, Z-I. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3994. (b) J.Y. Kim, T. Livinghouse, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1737.
[19] D. Riegert, J. Collin, A. Meddour, E. Schulz, A. Trifonov, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 2514.

Chapitre III

Catalyse de la réaction d'hydroamination intramoléculaire par des complexes tridentes de Zr et Hf

Dans le cadre du GDRI CH2D notre groupe travaille en collaboration avec l'équipe du Dr. Giambastiani de l'Institut de Chimie des Composés Organométalliques à Florence. Leur laboratoire s'intéresse au développement de ligands polydentes combinant des sites fortement donneurs (N^- et C^-) avec d'autres sites de coordination[1] pour des applications en tant que catalyseurs organométalliques d'oligomérisation ou de polymérisation[2] par association avec des métaux du groupe 4.

La possibilité d'utiliser leurs complexes comme précatalyseurs de la réaction d'hydroamination a été envisagée. Un partenariat a donc été créé pour tester l'activité de certains de ces complexes de zirconium et de hafnium dans la réaction d'hydroamination intramoléculaire.[3]

---

[1] (a) P. Barbaro, C. Bianchini, G. Giambastiani, I. G. Rios, A. Meli, W. Oberhauser, A. M. Segarra, L. Sorace, A. Toti, *Organometallics*, **2007**, *26*, 4639. (b) L. Luconi, G. Giambastiani, A. Rossin, C. Bianchini, A. Lledós, *Inorg. Chem.*, **2010**, *49*, 6811.

[2] (a) C. Bianchini, G. Giambastiani, I. G. Rios, A. Meli, W. Oberhauser, L. Sorace, A. Toti, *Organometallics*, **2007**, *26*, 5066. (b) L. Luconi, A. Rossin, G. Tuci, I. Tritto, L. Boggioni, J. J. Klosin, C. N. Theriault, G. Giambastiani, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 671. (d) L. Luconi, A. Rossin, G. Tuci, I. Tritto, L. Boggioni, J. J. Klosin, C. N. Theriault, G. Giambastiani, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 671.

[3] (a) L. Luconi, A. Rossin, G. Tuci, S. Germain, E. Schulz, J. Hannedouche, G. Giambastiani, *Chem. Cat. Chem.*, **2013**, *5*, 1142. (b) L. Luconi, J. Klosin, A. J. Smith, S. Germain, E. Schulz, J. Hannedouche, G. Giambastiani, *Dalton Trans.*, **2013**, *42*, 16056.

I) Rappels bibliographiques

De nombreux systèmes, notamment organométalliques, ont été développés pour la réaction d'hydroamination catalytique. Parmi eux les catalyseurs de terres rares se sont montrés particulièrement actifs pour la réaction d'hydroamination d'alcènes non activés.[4] Mais la difficulté de préparation des complexes de terres rares et leur grande sensibilité[5] motivent la recherche d'autres systèmes. En tenant compte de ces limitations, les complexes basés sur les métaux du groupe 4 possèdent une plus grande attractivité, à la fois de part l'accessibilité des précurseurs métalliques de plus faible toxicité que les métaux de transition tardifs, de part leur synthèse plus abordable, mais aussi vis-à-vis de leur plus grande tolérance face aux groupements fonctionnels.[6]

1. Utilisation de précatalyseurs contenant un centre métallique cationique

Bien que ces métaux se soient révélés efficaces dans la réaction d'hydroamination d'alcynes par des amines primaires suite aux travaux de Bergmann[7] et *al*. il y a plus de 25 ans, ou encore sur des allènes,[8] il faut attendre les travaux de Scott[9] et *al*. en 2004 qui, avec un complexe cationique de zirconium, découvrent le premier système à base d'un métal du groupe 4 actif en catalyse d'hydroamination intramoléculaire d'alcènes. De manière à augmenter l'activité des complexes et favoriser l'activation de l'oléfine, le groupe de Scott envisage l'augmentation de l'acidité de Lewis du centre métallique par l'utilisation d'espèces cationiques. Cette stratégie avait déjà été employée pour augmenter l'activité des catalyseurs dans la réaction de polymérisation d'alcènes de type Ziegler-Natta.[10]

---

[4] (a) T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 675. (b) T. E. Müller, K. C. Hultzsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3795. (c) J. Hannedouche, E. Schulz, *Chem. Eur J.*, **2013**, *19*, 4972.
[5] J.-S. Ryu, T. J. Marks, F. E. McDonald, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3091.
[6] D. C. Leitch, P. R. Payne, C. R. Dunbar, L. L. Schafer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 18246.
[7] (a) P. J. Walsh, F. J. Hollander, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8729. (b) P. J. Walsh, A. M. Baranger, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 1708. (c) A. M. Baranger, P. J. Walsh, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 2753. (d) S. Doye, *Synlett*, **2004**, *10*, 1653.
[8] Pour des exemples avec des allènes : (a) J. S. Johnson, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc*., **2001**, *123*, 2923. (b) L. Ackermann, R. G. Bergman, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1475. (c) L. Ackermann, R. G. Bergman, R. N. Loy, *J. Am. Chem. Soc*., **2003**, *125*, 11956. (d) I. Bytschkov, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem*., **2003**, 935.
[9] P. D. Knight, I. Munslow, P. O'Shaughnessy, P. Scott, *Chem. Commun*, **2004**, 894.
[10] (a) M. Bochmann, S. J. Lancaster, M. D. Hannant, A. Rodriguez, M. Schormann, D. A. Walker, T. J. Woodman, *Pure Appl. Chem*., **2003**, *75*, 1183. (b) E. Y.-X. Chen, T. J. Marks, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 1391.

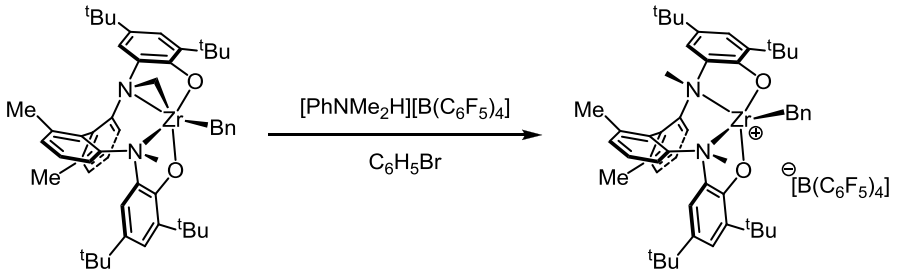


Schéma 48 : Activation du premier complexe d'un métal du groupe 4 a être actif en catalyse d'HA

Le groupe de Scott a généré le complexe chiral mono-alkyl zirconium cationique par la réaction entre le complexe bisalkyl-bisamido-bisphénolate zirconium neutre et un équivalent d'acide ($[PhNMe_2H][B(C_6F_5)_4]$) dans le bromobenzène (Schéma 48). L'utilisation du bromobenzène, plus polaire que le benzène, permet une stabilisation de l'espèce cationique ainsi qu'une diminution de la barrière d'énergie pour le retrait des chaînes alkyles.[11]

Plusieurs aminoalcènes secondaires ont pu être cyclisés de manière énantiosélective en utilisant 10 mol% de ce complexe cationique de zirconium à 100 °C dans le bromobenzène (*Schéma 49*).

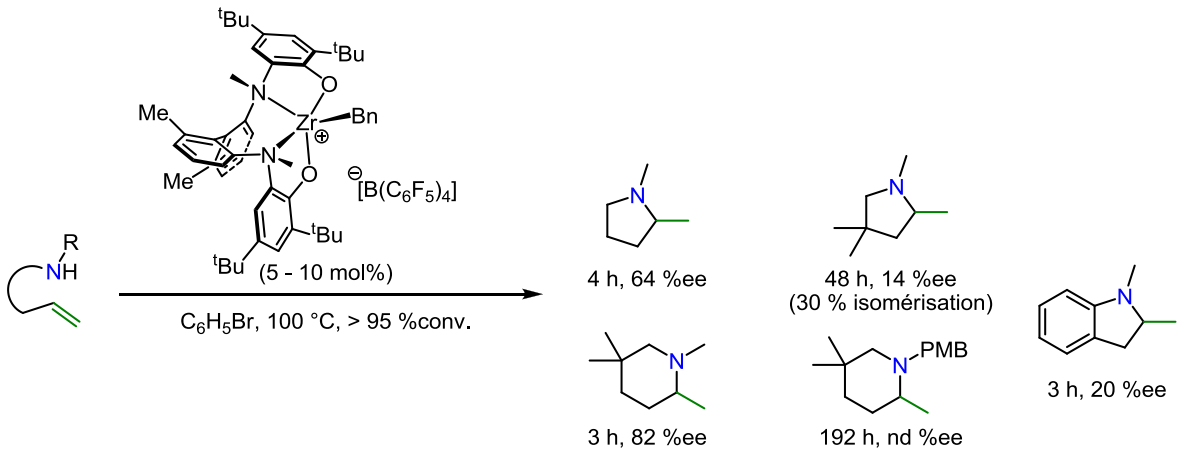


Schéma 49 : Exemples de réactivité du complexe chiral cationique de zirconium(IV)

Le système a permis de convertir plusieurs aminoalcènes dans des temps modérés et avec des excès énantiomériques modestes (20 % ee) pour la réaction d'hydroamination de la *N*-méthyl-2-allylaniline à très bons (82 %) lors de la formation de la 1,2,4,4-tétraméthylpipéridine. La substitution de l'amine par un groupement PMB ralentit considérablement la vitesse de la réaction. L'aminopentène portant un groupement *gem*-diméthyle en position 2 est le seul substrat pour lequel une réaction d'isomérisation de la

[11] P. A. Deck, C. L. Beswick, , T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 1772.

double liaison a été observée, ainsi qu'une chute non négligeable de l'excès énantiomérique, suggérant le passage par un mécanisme différent pour ce dernier composé. Le complexe cationique n'a montré aucune activité catalytique vis-à-vis de la cyclisation des aminoalcènes possédant une amine primaire.

Suite à ces observations un mécanisme similaire à celui proposé par l'équipe de Marks[12] pour les terres rares est suggéré (Schéma 50). Au cours de ce dernier, la cyclisation procède *via* une réaction d'insertion [1,2] de la double liaison C=C dans la liaison Zr-N et le produit est libéré après une dernière étape de protonolyse. L'absence de réactivité en présence d'amines primaires a été justifiée par la présence d'un équilibre entre une forme où l'amine est présente sous forme d'amido-zirconium protoné ($[Zr\text{-}NH(CH_2)_nCH{=}CH_2]^+$) **A** et le complexe imido ($Zr{=}N(CH_2)_nCH{=}CH_2$) **B** obtenu par déprotonation de l'amido. Cet imido-zirconium est très similaire à ceux observés lors des réactions avec des aminoalcynes,[7, 8d] mais il ne serait pas suffisamment actif face à l'alcène ce qui pourrait justifier l'absence de réactivité des amines primaires avec ce catalyseur.

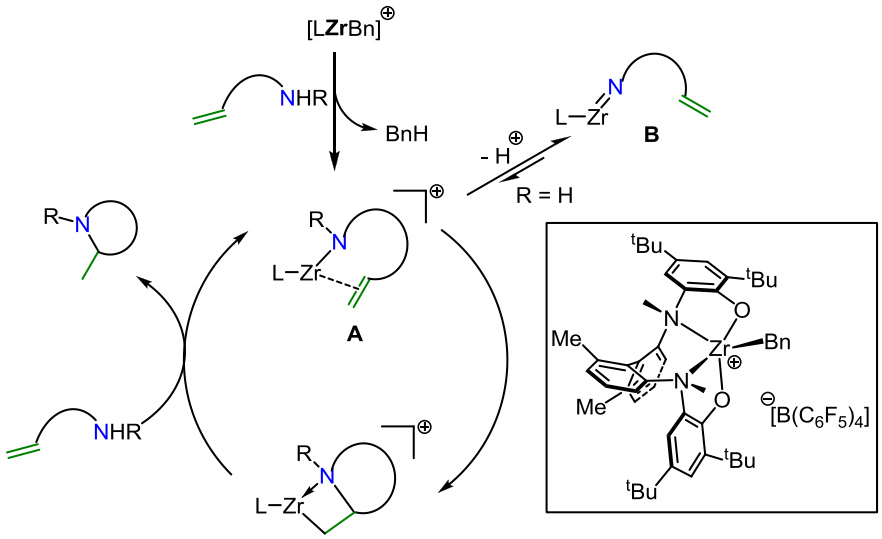
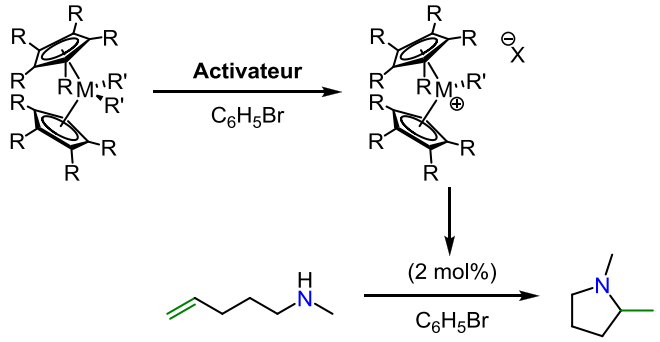


Schéma 50 : Possible desactivation du complexe de zirconium(IV) en présence d'amine primaire par déprotonation

La même année, Hultzsch[13] et *al*. envisagent l'utilisation de complexes métallocènes cationiques du groupe IV comme catalyseurs, ces derniers étant isoélectroniques des complexes lanthanocènes déjà connus pour posséder une activité en réaction de catalyse

[12] (a) M. R. Gagné, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 275. (b) M. A. Giardello, V. P. Conticello, B. Laurent, M. R. Gagné, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 10241.
[13] D. V. Gribkov, K. C. Hultzsch, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5542.

d'hydroamination. Les complexes métallocènes cationiques du groupe IV étaient déjà connus dans la bibliographie,[10b] notamment en tant que catalyseur de polymérisation à site unique.[14]



	Complexe		Activateur	Conditions	Rdt	
M = Zr	R = H	R' = Me	$B(C_6F_5)_3$	80 °C, 10 h	97 %	(benzène)
				80 °C, 7 h	98 %	
				100 °C, 1 h	97 %	
M = Zr	R = H	R' = Me	$[PhNMe_2H][B(C_6F_5)_4]$	80 °C, 5 h	91 %	
M = Zr	R = Me	R' = Me	$B(C_6F_5)_3$	100 °C, 74 h	<10 %	(**cat.** : 10 mol%)
M = Ti	R = H	R' = Bn	$[PhNMe_2H][B(C_6F_5)_4]$	100 °C, 218 h	76 %	

Figure 28 : Réactivités de métallocènes de zirconium(IV) ou de titane(IV) en fonction de la température et du ligand

Aucun des catalyseurs cationiques utilisés n'a montré d'activité pour la réaction d'hydroamination d'aminooléfines possédant des amines primaires, mais des amines secondaires ont pu être cyclisées efficacement (*Figure 28*).

L'application du complexe cationique de zirconium, activé par $B(C_6F_5)_3$, sur la *N*-méthylaminopent-4-ène a permis de former quantitativement la pyrrolidine correspondante en 10 heures à 80 °C dans le benzène [D_6] (entrée 1), mais la formation d'un précipité huileux au cours de la catalyse laisse supposer que l'espèce cationique amido-zirconocène est faiblement soluble dans ce solvant. L'utilisation de bromobenzène [D_5] permet de conserver un milieu homogène tout au long de la réaction conduisant à une légère amélioration de l'activité catalytique (7 h, 98 %, entrée 2). L'augmentation de la température du milieu réactionnel à 100 °C conduit à une accélération significative de la vitesse de la réaction, ne nécessitant plus qu'une heure pour observer une conversion totale (entrée 3). Le changement de l'activateur pour $[PhNMe_2H]^+[B(C_6F_5)_4]^-$ ne modifie pas la réactivité du système (entrée 4 vs 2). En revanche le complexe de zirconium possédant des ligants Cp*, beaucoup plus encombré stériquement, possède une activité bien plus faible puisqu'avec 10 mol% de complexe, après

[14] (a) H. H. Brintzinger, D. Fischer, R. Mühlhaupt, B. Rieger, R. Waymouth, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1995**, *34*, 1143. (b) X. Yang, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 3623 (c) X. Yang, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10015.

74 heures à 100 °C moins de 10 % de produit a été obtenu (entrée 5 vs 3), ce qui met en avant le rôle crucial de la disponibilité du centre réactif dans cette réaction. L'utilisation du complexe de titane, beaucoup moins actif que le complexe équivalent de zirconium (entrée 5 vs 3), confirme également cette observation. Le titane(IV) possédant un rayon covalent (1,60(8) Å) plus faible que le zirconium(IV) (1,75(7) Å),[15] le titanocène est proportionnellement plus encombré par la présence des ligands cyclopentyles que son équivalent zirconocène.

En 2010, Sadow[16] et *al*. développent une nouvelle classe de complexes de métaux du groupe IV. Le complexe zwitterionique de zirconium (*Schéma 51*) montre une activité catalytique exceptionnelle dans la réaction d'hydroamination intramoléculaire d'aminooléfines primaires à température ambiante.

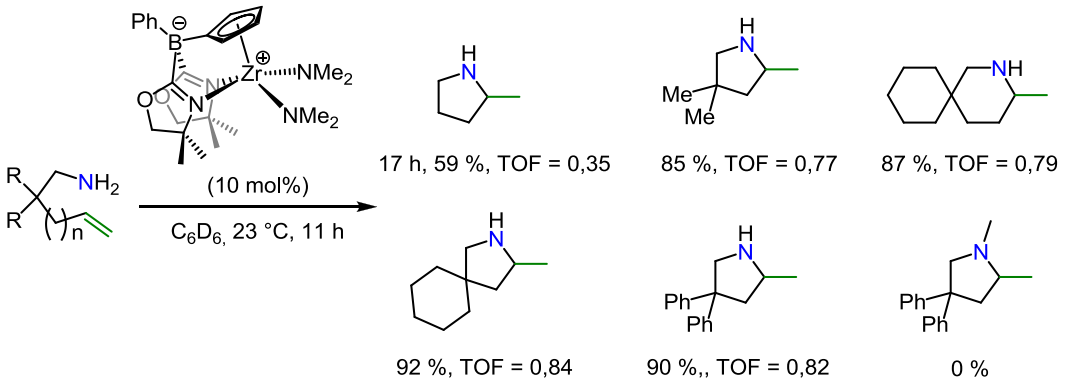


Schéma 51 : Réactivité d'un complexe zwitterionique de zirconium(IV) en catalyse d'HA

En revanche, seules des amines primaires ont pu être cyclisées et le changement du zirconium pour du hafnium a conduit a une chute importante de l'activité du catalyseur. La version chirale du complexe zwitterionique de zirconium publiée par le groupe de Sadow[17] conduit à la fois aux meilleures activités et énantiosélectivités dans la catalyse intramoléculaire de la réaction d'hydroamination par les métaux du groupe 4 (Schéma 52).

[15] B. Cordero, V. Gómez, A. E. Platero-Prats, M. Revés, J. Echeverría, E. Cremades, F. Barragán, S. Alvarez, *Dalton Trans.*, **2008**, 2832.
[16] K. Manna, A. Ellern, A. D. Sadow, *Chem. Commun*., **2010**, *46*, 339.
[17] (a) K. Manna, S. Xu, A. D. Sadow, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 1865. (b) K. Manna, W. C. Everett, G. Schoendroff, A. Ellern, T. L. Windus, A. D. Sadow, *J. Am. Chem. Soc*., **2013**, *135*, 7235.

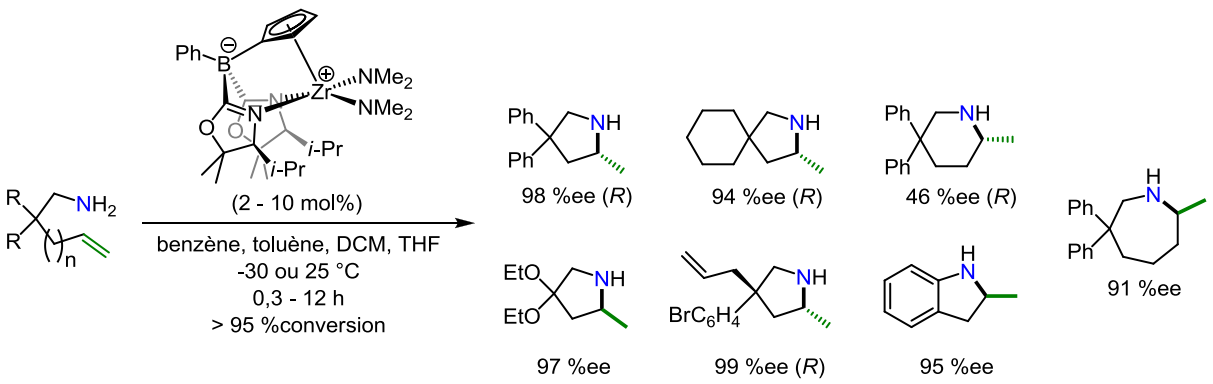


Schéma 52 : Application d'un complexe zwitterionique chiral en zirconium(IV) en catalyse d'HA asymétrique

Outre la bonne activité des complexes, ces derniers possèdent également une tolérance vis-à-vis de solvants halogénés (DCM) ou oxygénés (THF). D'autre part, bien que cette famille de catalyseurs soit restreinte à la cyclisation d'amines primaires, l'ajout dans le milieu réactionnel d'une amine primaire non cyclisable permet d'obtenir une réactivité avec des aminooléfines portant une amine secondaire (Schéma 53).

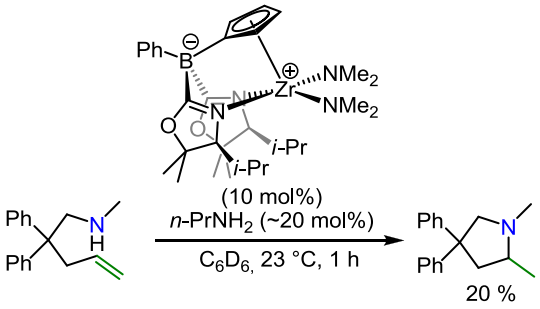


Schéma 53 : Réactivité d'un complexe zwitterionique en zirconium(IV) avec une amine secondaire en présence d'une amine primaire

Cette possibilité lève un verrou important rencontrés avec les catalyseurs basés sur les métaux du groupe 4. En effet peu de systèmes catalytiques basés sur les métaux de ce groupe possèdent la faculté de cycliser des substrats portant une amine qu'elle soit primaire ou secondaire. Un autre complexe possédant cette ambivalence a été rapporté par le groupe de Xie (*Figure 29*).[18]

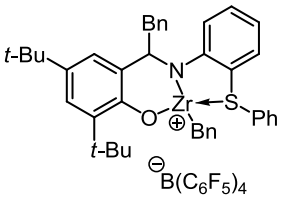


Figure 29 : Complexe capable de promouvoir la réaction d'HA avec une amine primaire ou secondaire

[18] X. Wang, Z. Chen, X.-L. Sun, Y. Tang, Z. Xie, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 4758.

2. Développement de précatalyseurs neutres

Le premier exemple de catalyseur neutre d'hydroamination actif avec des amines primaires a été mis au point dans le groupe de Schafer[19] (*Schéma 54*).

Le complexe neutre et chiral zirconium utilisé à hauteur de 10 mol% à 100 °C dans le toluène a permis la cyclisation de plusieurs amines primaires avec d'excellents conversions et excès énantiomériques ; quelques exemples sont présentés au Schéma 54.

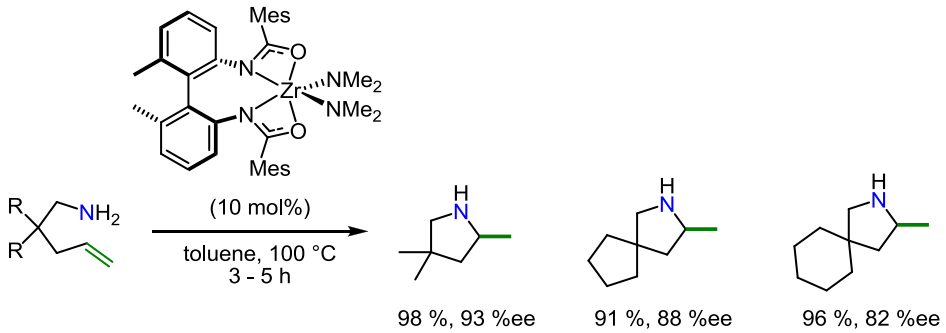


Schéma 54 : Exemple de réactivité et d'énantiosélectivité d'un complexe chiral neutre de zirconium(IV)

En revanche ce complexe neutre de zirconium s'est révélé totalement inactif pour catalyser la réaction d'hydroamination d'une amine secondaire. Ce résultat tend à montrer que le mécanisme de la réaction (en utilisant ce complexe) passe par un intermédiaire de type imido-zirconium, lequel serait capable, *via* une cycloaddition [2+2], de conduire à un intermédiaire azametallacyclobutane pour libérer le produit d'HA suite à des étapes de protonolyse non clairement définies (Schéma 55), de manière similaire au mécanisme proposé pour la réaction d'HA d'alcynes.[7]

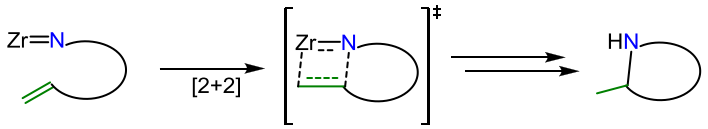


Schéma 55 : Présentation de la réactivité de cycloaddition [2+2] à partir d'un intermédiaire imido

Ce travail a ouvert la voie au développement de nombreux complexes neutres actifs dans la catalyse de la réaction de cyclohydromination d'aminoalcènes comportant une amine primaire.[20]

---

[19] M. C. Wood, D. C. Leitch, C. S. Yeung, J. A. Kozak, L. L. Schafer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 354.
[20] (a) S. Majumber, A. L. Odom, *Organometallics*, **2008**, *27*, 1174. (b) A. L. Gott, A. J. Clarke, G. J. Clarkson, P. Scott, *Chem. Commun.*, **2008**, 1422. (c) C. Müller, W. Saak, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 2731. (d) G. Zi, Q. Wang, L. Xiang, H. Song, *Dalton Trans.*, **2008**, 5930. (e) G. Zi, F. Zhang, L. Xiang, W. Fang, H. Song, *Dalton Trans.*, **2010**, 39, 4048. (f) L. Xiang, F. Zhang, J. Zhang, H. Song, G. Zi, *Inorg. Chem. Commun.*, **2010**,

Les groupes de Marks[21] (Schéma 56) et d'Odom[20a] (Schéma 57) sont les premiers à faire état de complexes neutres de zirconium capables de catalyser la cyclohydroamination d'amines primaires comme secondaires.

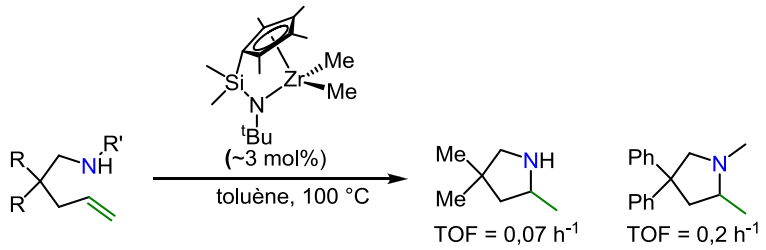


Schéma 56 : Réactivité d'un complexe de zirconium(IV) avec des amines primaires ou secondaires

Face à la grande différence de réactivité du complexe de zirconium du Schéma 56 entre des substrats possédant une amine primaire ou secondaire, le mécanisme réactionnel emprunté par ce dernier a été supposé passer, selon l'équipe de Marks, par une insertion migratoire de l'oléfine dans la liaison Zr-N préalablement formée.

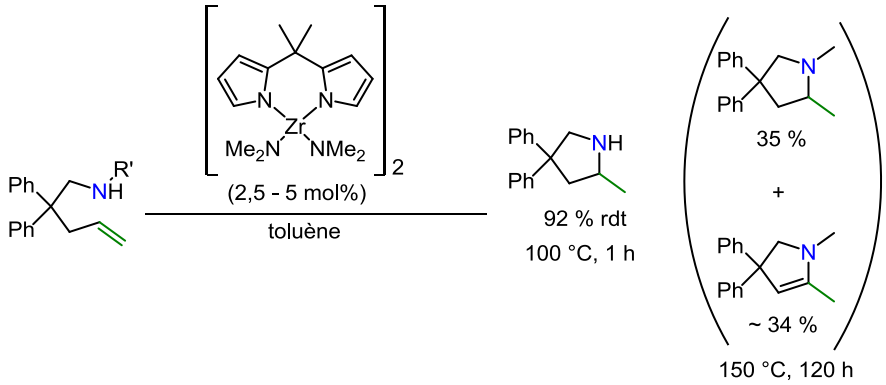


Schéma 57 : Réactivité d'un dimère de zirconium(IV) avec des amines primaires ou secondaires

Dans les travaux du groupe d'Odom (Schéma 57) l'amine primaire et l'amine secondaire possèdent également des vitesses de cyclisation totalement différentes, l'amine primaire cyclisant en seulement 1 heure à 100 °C tandis qu'il faut près de 5 jours à 150 °C pour obtenir une conversion complète de l'amine secondaire conduisant à un mélange de produits vraisemblablement dus à une compétition avec un mécanisme de type β-H élimination. Lors de l'utilisation du dimère de zirconium**,** l'hypothèse a été émise du passage (majoritairement) par un mécanisme de type cycloaddition [2+2] à partir d'un intermédaire

---

13, 666. (g) Q. Wang, H. Song, G. Zi, *J. Org. Chem.*, **2010**, *695*, 1583. (h) G. Zi, *J. Org. Chem.*, **2011**, *696*, 68. (i) P. R. Payne, R. K. Thomson, D. M. Medeiros, G. Wan, L. L. Schafer, *Dalton Trans.*, **2013**, *42*, 15670. (j) E. Chong, S. Qayyum, L. L. Schafer, R. Kempe, *Organometallics*, **2013**, *32*, 1858. (k) T. S. Brunner, L. Hartenstein, P. W. Roesky, *J. Org. Chem.*, **2013**, *730*, 32.

[21] B. D. Stubbert, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6149.

imido-zirconium dans le cas de l'amine primaire. A l'opposé, dans le cas de l'amine secondaire le complexe réagirait exclusivement selon un mécanisme de type insertion [1,2], comme proposé par le groupe de Marks. Malgré cette avancée, les catalyseurs capables de cycliser indifféremment des substrats portant une amine primaire ou secondaire restent peu nombreux.[6, 22]

3. Conclusion

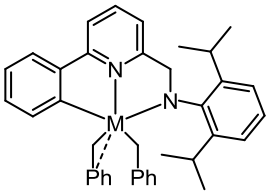
Une vaste famille de complexes basés sur les métaux du groupe 4 a été développée, parmi lesquels certains ont permis de conduire aux meilleures inductions asymétriques en réaction d'HA intramoléculaire rapportées à ce jour. Mais, malgré la diversité des structures, très peu de systèmes montrent une ambivalence pour la réaction intramoléculaire d'amines primaires comme secondaires. De manière générale, les complexes cationiques offrent une activité lors de la cyclisation d'aminoalcènes portant une amine secondaire et se révèlent inactifs lors de l'utilisation d'amines primaires tandis que les complexes globalement neutres montrent une affinité inverse. D'autre part la version intermoléculaire de la réaction ne possède pour l'heure aucun catalyseur sélectif capable de réaliser cette réaction.

Dans ce contexte, notre laboratoire s'est intéressé au potentiel des complexes de zirconium et de hafnium, développés par l'équipe du Dr. Giambastiani, pour promouvoir la réaction d'hydroamination des amines primaires et secondaires.

II) Complexes de type $\{N^-,N,C^-\}M^{IV}$

Des complexes de métaux du groupe 4 supportés par des ligands de type pince[18] avait déjà été étudiés dans la catalyse de la réaction d'hydroamination permettant d'envisager l'utilisation des complexes **L2-M** (Figure 30), déjà utilisés en polymérisation,[2d] comme précatalyseurs pour la réaction de cyclohydroamination.

[22] A. Mukherjee, S. Membenna, T. K. Sen, S. Pillai Sarish, P. Kr. Ghorai, H. Ott, D. Stalke, S. K. Mandal, H. W. Roesky, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 3968.



L2-Zr : M = Zr
L2-Hf : M = Hf

Figure 30 : Structure des complexes de la première génération étudiée

1. Synthèse des complexes de type {N⁻,N,C⁻}

Les travaux de synthèse du ligand et du complexe ont été réalisés par l'équipe du Dr. Giambastiani à Florence.

Le ligand peut être rapidement obtenu en deux étapes suivant une procédure d'amination réductrice telle que présentée au Schéma 58.

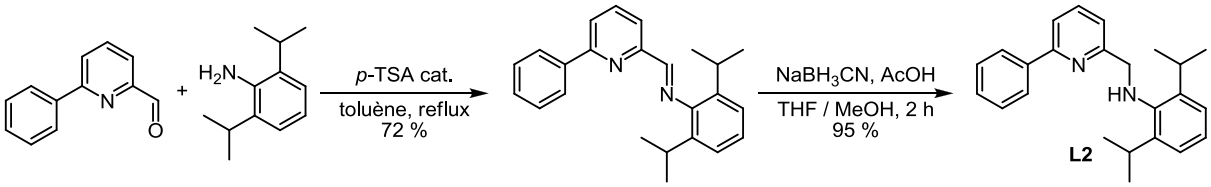


Schéma 58 : Synthèse de la première famille de ligand

La première étape est réalisée par une réaction acido-catalysée de condensation entre le 6-phénylpyridine-2-carboxaldéhyde et la 2,6-diisopropylaniline pour générer l'imine correspondante avec un rendement satisfaisant de 72 %. Cette dernière est alors réduite afin de conduire au ligand aminé désiré de manière quantitative.

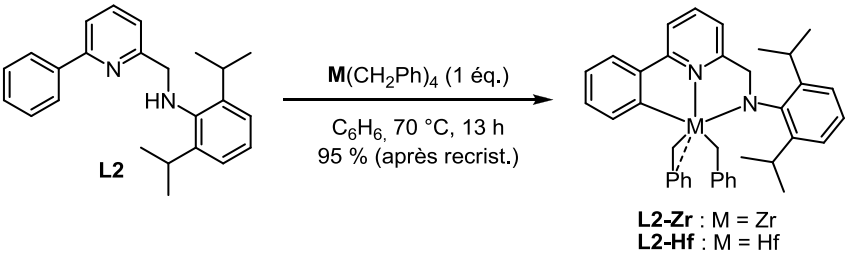


Schéma 59 : Réaction de complexation par métathèse de ligand

Les complexes correspondants sont obtenus par réaction d'un mélange équimolaire de ligand et de tétrabenzylzirconium (ou hafnium) dans le benzène à 70 °C durant 13 heures. Les cristaux sont obtenus par diffusion lente de pentane, dans la solution précédente concentrée, à -30 °C durant une nuit, offrant quantitativement les complexes attendus.

2. Synthèse des complexes cationiques et stabilité des systèmes

2.1. Génération des complexes cationiques.

Les versions cationiques des complexes **L2-M** sont générées in-situ par l'action de $[Ph_3C][B(C_6F_5)_4]$. Utilisé en quantité stœchiométrique, il permet d'enlever l'une des chaînes benzyles du complexe pour conduire rapidement à l'espèce cationique souhaitée (Schéma 60).

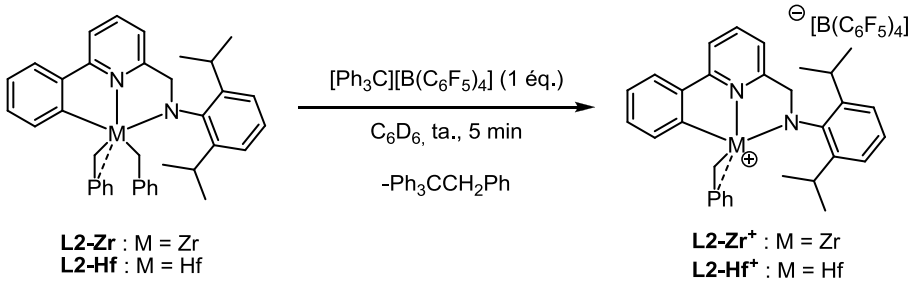


Schéma 60 : Réaction de cationisation des complexes de première génération

2.2. Détermination de la stabilité des complexes dans les conditions réactionnelles

Comme énoncé précédemment, ces complexes ont déjà été étudiés comme catalyseurs de polymérisation d'oléfines.[2d] Il est connu que ces complexes peuvent, dans les conditions réactionnelles, subir des modifications structurales irréversibles rendant difficile l'identification exacte de l'espèce catalytique. En effet il a été montré que les complexes peuvent notamment conduire à l'insertion d'une oléfine terminale dans la liaison C_{Ar}-M[2b] (Schéma 61).

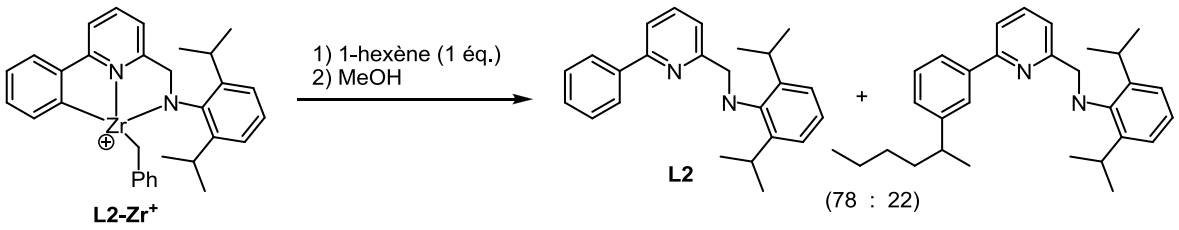


Schéma 61 : Modification du ligand en présence d'un alcène en condition de catalyse

Pour ces raisons la stabilité des complexes a tout d'abord été éprouvée dans les conditions réactionnelles (Schéma 62).

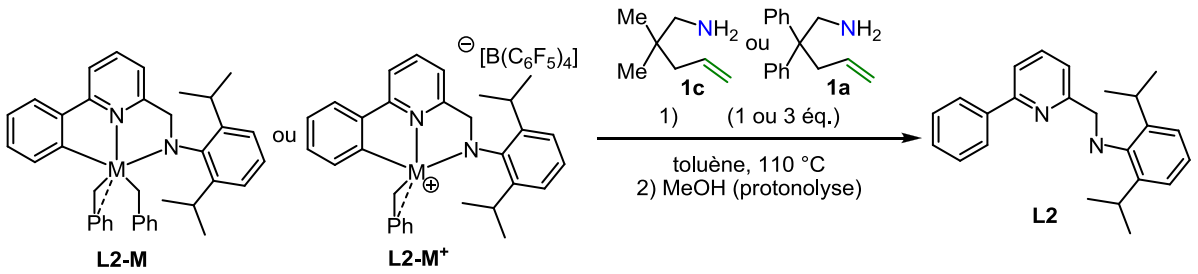


Schéma 62 : Absence de modification du ligand en présence de substrats d'HA en conditions de catalyse

Un mélange de l'aminoalcène **1a** ou **1c** avec une solution de complexe **L2-M** ou **L2-M**$^+$ ajoutée en quantité stœchiométrique (substrat/complexe = 1:1) ou sur-stœchiométrique (substrat/complexe = 3:1), a été placé au reflux du toluène pendant plusieurs heures. A la fin de la manipulation le milieu réactionnel hydrolysé ne montre aucune trace de modification du ligand suite aux analyses HPLC et GC/MS. Cela permet de conclure que le ligand ne subit aucune modification structurale dans les conditions employées.

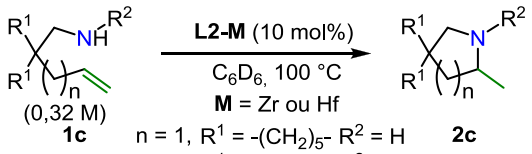
3. Réaction d'hydroamination intramoléculaire catalysée par les complexes neutres L2-M

Le potentiel des complexes neutres **L2-M** a été sondé en catalyse avec des aminoalcènes portant soit une amine primaire soit une amine secondaire.

3.1. Etude de la réaction de cyclohydroamination catalysée par les complexes **L2-M**

Les complexes **L2-Zr** et **L2-Hf** ont été engagés, à hauteur de 10 mol%, dans la réaction d'hydroamination intramoléculaire de plusieurs aminoalcènes comme présenté au *Tableau 3*.

Tableau 3 : Evaluation du potentiel des complexes neutres de première génération



1c	n = 1, R^1 = -$(CH_2)_5$-	R^2 = H	**2c**
1a	n = 1, R^1 = Ph	R^2 = H	**2a**
1d	n = 1, R^1 = Ph	R^2 = Me	**2d**
1e	n = 2, R^1 = Me	R^2 = Me	**2e**

Entrée	Catalyseur	Substrat	Temps (h)	Conversion[a] (%) (sous-produits[b])
1	**L2-Zr**	**1c**	3	> 97
2		**1a**	2	> 95
3		**1d**	20	45 (21)
4		**1e**	72	0
5	**$ZrBn_4$**	**1c**	2	97
6		**1a**	2	95
7		**1d**	20	23 (49)
8		**1e**	72	0

9	**L2-Hf**	**1c**	23	86
10		**1a**	2	77
11		**1d**	20	28 (< 5)
12		**1e**	72	0
13	**$HfBn_4$**	**1c**	8	> 97
14		**1a**	2	85
15		**1d**	20	10 (37)
16		**1e**	72	0
[a] Déterminé par analyse RMN ^1H [b] Présence de sous-produits issus d'une élimination β-H (voir Tableau 4)				

On peut voir ici que les complexes **L2-Zr** et **L2-Hf** sont actifs dans la catalyse de la réaction d'HA intramoléculaire des amines primaires et secondaires permettant d'obtenir les pyrrolidines désirées avec un total contrôle de la régiosélectivité en faveur du produit 5-*exo* (entrées 1 à 3 et 9 à 11).

Les amines primaires **1c** et **1a** ont pu être cyclisées très efficacement par le complexe **L2-Zr** offrant quantitativement les pyrrolidines **2c** et **2a** en 3 et 2 heures respectivement (entrées 1 et 2), tandis que le complexe **L2-Hf** est moins actif sur ces substrats offrant le produit **2c** avec un rendement de seulement 86 % après 23 heures et le produit **2a** à 77 % après 2 heures (entrées 9 et 10). La réactivité plus faible du substrat **1c** comparée à celle de **1a** provient de leur différence d'effet Thorpe-Ingold[23], le groupement $-(CH_2)_5-$ substituant la position β de l'aminopentène **1c** induit un encombrement stérique, donc un effet Thorpe-Ingold, moins important que le groupement *gem*-diphényle du substrat **1a**. Pour ces deux substrats, les précurseurs tétrabenzyle **$ZrBn_4$** et **$HfBn_4$** possèdent une activité légèrement meilleure (entrées 5, 6 et 13, 14) montrant un effet de décélération faible de la part du ligand sur la vitesse de la réaction. Dans le cas du substrat **1d** une forte quantité de produits issus d'une voie de β-H élimination a pu être observée *(vide infra*). On peut déjà noter que la présence du ligand améliore la sélectivité de la réaction vers le produit **2d**. Ainsi dans le cas du zirconium on passe de 23 % de produit d'HA à 45 % en présence du complexe (entrées 7 vs 3), de même pour le hafnium la sélectivité en faveur du produit **2d** est améliorée en présence du ligand (entrées 15 vs 11). En revanche le substrat **1e** s'est montré réfractaire à toute réaction quelque soit le précurseur métallique utilisé, même après un temps de réaction prolongé à 3 jours, suggérant que les complexes **L2-M** ne permettent pas de réaliser des

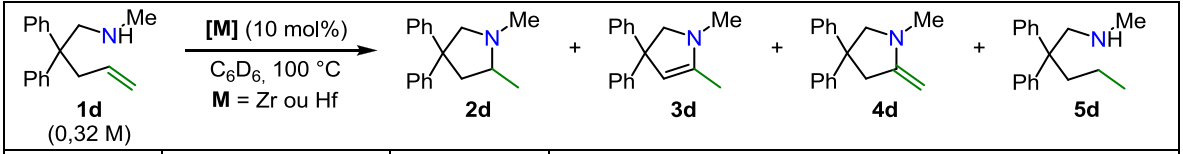
[23] R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc. Trans*., **1915**, *107*, 1080.

cyclisations de type 6-*exo-trig* qui sont connues pour être plus difficiles à réaliser que la formation de cycles à 5 chaînons.[18, 20a]

3.2. Influence des différents catalyseurs sur la réaction secondaire de β-H élimination.

Afin d'étudier l'influence du précatalyseur, et notamment du ligand, sur la sélectivité entre la réaction d'HA et la réaction secondaire de β-H élimination, un suivi de la réaction a été réalisé et la proportion de chaque sous-produit (*Tableau 4*) a été déterminée par RMN ^{1}H du milieu réactionnel.

Tableau 4 : Détail des proportions obtenues en produits d'oxydation et de réduction



Entrée	Catalyseur	Temps (h)	Proportions RMN (%)				
			1d	2d	3d	4d	5d
1	**$ZrBn_4$**	20	28	23	15	19	15
2		72	14	27	27	15	17
3	**L2-Zr**	20	34	45	8	6	7
4	**$HfBn_4$**	20	53	10	13	12	12
5		72	31	19	22	13	15
6	**L2-Hf**	20	68	28	0	~3	~1

Comme on peut le constater dans le Tableau 4 la conversion du substrat **1d** est plus rapide lors de l'utilisation des précurseurs **MBn_4** qu'avec les complexes **L2-M** correspondants (entrée 1 vs 3 et 5 vs 6), mais en contre partie ces derniers offrent une meilleure sélectivité de la réaction pour le produit d'HA **2d**. Le produit **3d**, qui n'est pas observé en début de réaction, peut provenir d'une isomérisation du produit **4d**, mais aucune isomérisation du substrat **1d** n'a pu être détectée par RMN ^{1}H.

Ces produits de β-H élimination ont déjà pu être observés par Odom et *al.***Erreur ! Signet non défini.** sur le même substrat. Bien qu'ils ne soient pas désirés, ils appuient le mécanisme selon lequel l'hydroamination se produirait, dans le cas d'une amine secondaire, *via* une réaction d'insertion [1,2] de l'oléfine dans la liaison métal-amido. La réaction de protonolyse par une nouvelle molécule de substrat serait alors en compétition avec une élimination β-H (Schéma 63). Cette compétition n'est pas observée avec les amines primaires probablement pour des raisons stériques. Les amines secondaires étant plus encombrées, il est possible que l'étape de protonolyse soit plus lente qu'avec les amines primaires rendant la réaction d'élimination cinétiquement compétitive.

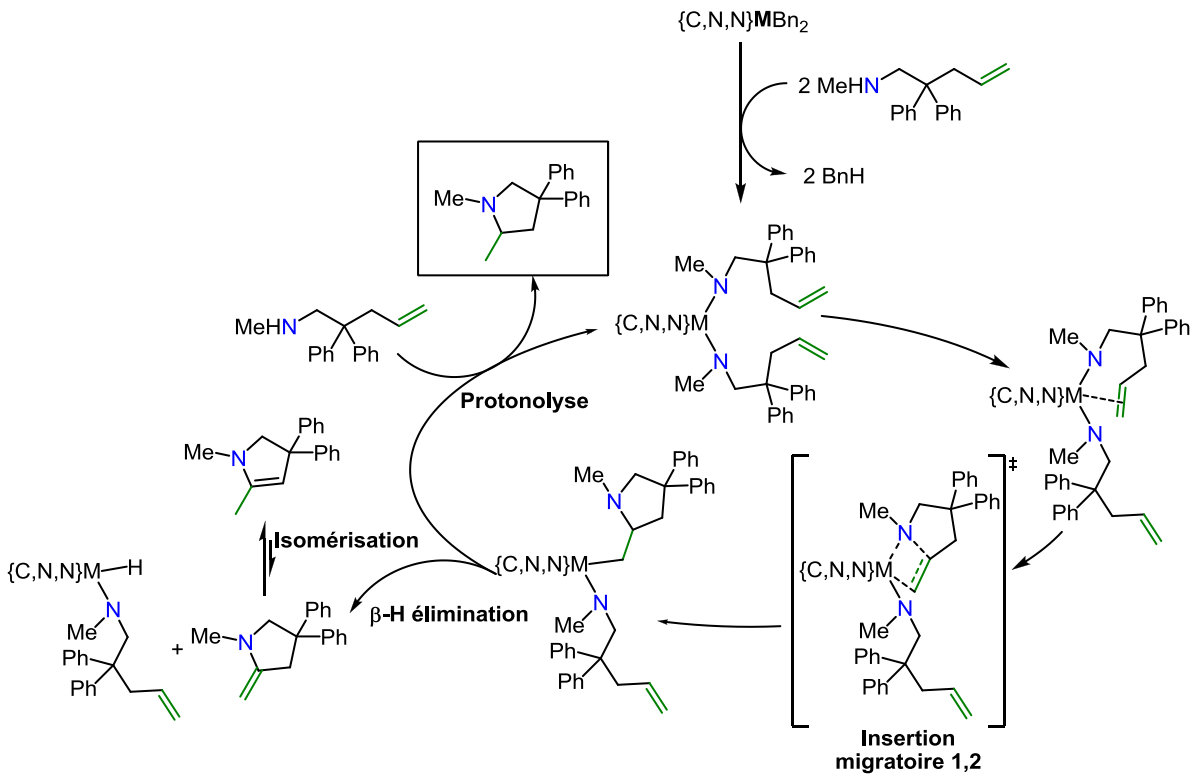
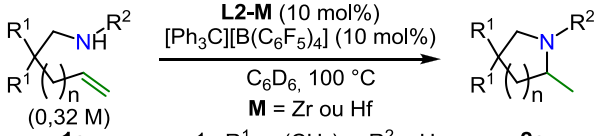


Schéma 63 : Mécanisme d'insertion migratoire 1,2 d'oléfine pouvant être envisagé

4. Evaluation de l'activité catalytique des complexes cationiques L2-M$^+$

L'utilisation des versions cationiques des complexes a également été envisagée. Les complexes sont générés sous forme cationique avant chaque test de catalyse (*Tableau 5*) suivant le mode opératoire détaillé au *Tableau 5*.

Tableau 5 : Evaluation de l'activité catalytique des complexes cationiques de première génération



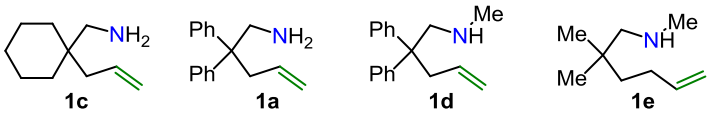
1c	n = 1, R^1 = -$(CH_2)_5$-	R^2 = H	**2c**
1a	n = 1, R^1 = Ph	R^2 = H	**2a**
1d	n = 1, R^1 = Ph	R^2 = Me	**2d**
1e	n = 2, R^1 = Me	R^2 = Me	**2e**

Entrée	Catalyseur	Substrat	Temps (h)	Conversion[a] (%)
1	**L2-Zr$^+$**	**1c**	8	93
2		**1a**	2	> 97
3		**1d**	0,25	> 98
4		**1e**	0,25	> 98
5[b]		**1e**	0,5	0
6	**L2-Hf$^+$**	**1c**	16	93
7		**1a**	2	> 98
8		**1d**	0,25	> 98
9		**1e**	0,25	> 98
10[b]		**1e**	0,5	0

[a]Déterminé par analyse RMN ^{1}H. [b] réalisé à température ambiante.

On peut voir dans le Tableau 5 que le catalyseur à base de zirconium **L2-Zr**$^+$ est plus performant que celui à base de hafnium **L2-Hf**$^+$ pour réaliser la cyclisation du substrat **1c** (entrées 1 et 6). En revanche cette observation n'est plus valable pour le substrat **1a** possédant un effet Thorpe-Ingold plus important (entrées 2 et 7). Le produit **2a** est en effet obtenu avec une conversion quantitative, pour les deux catalyseurs, après 2 heures de réaction. Les deux amines secondaires **1d** et **1e** ont pu être intégralement cyclisées en seulement 15 minutes avec **L2-Zr**$^+$ comme **L2-Hf**$^+$ (entrées 3, 4, 8 et 9). Ce résultat est particulièrement intéressant car il montre la très grande activité des catalyseurs cationiques vis-à-vis des aminooléfines comportant une amine secondaire, notamment lors de la formation de la pipéridine **2e** dont la formation du cycle à 6 chaînons est connue pour être plus difficile que pour un cycle à 5 chaînons. En revanche aucune activité n'est obtenue lorsque la réaction est réalisée à température ambiante (entrées 5 et 10).

5. Comparaison des résultats obtenus avec les complexes neutres L2-M et cationiques L2-M$^+$



5.1. Analyse des résultats pour les catalyseurs à base de zirconium

Tableau 6 : Comparaison des résultats obtenus avec les complexes de première génération neutres et cationiques de Zr(IV)

Entrée	Catalyseur	Substrat	Temps (h)	Conversion[a] (%) (sous-produits[b])
1	**L2-Zr**	1c	3	> 97
2		1a	2	> 95
3		1d	20	45 (21)
4		1e	72	0
5	**L2-Zr**$^+$	1c	8	93
6		1a	2	> 97
7		1d	0,25	> 98
8		1e	0,25	> 98

[a] Déterminé par analyse RMN ^{1}H [b] Issus d'une élimination β-H [c] Température ambiante.

Lors de l'utilisation des complexes à base de zirconium, on peut voir (Tableau 6) que le catalyseur cationique **L2-Zr**$^+$ est moins performant que la version neutre pour conduire à la pyrrolidine **2c** (entrée 1 vs entrée 5). Cette différence n'est pas conservée lors de la formation de **2a**, comportant un effet Thrope-Ingold plus important, la version neutre comme la version

cationique permettant d'obtenir le produit **2a** en quantité *quasi*-quantitative après 2 heures de réaction à 100 °C.

La plus importante différence de réactivité est observée dans le cas des amines secondaires méthylées **1d** et **1e**. La formation du produit 5-*exo* **2d** est complète et sélective en seulement 20 min à 100 °C avec le catalyseur cationique, alors qu'après 20 heures de réaction le complexe neutre **L2-Zr** n'offre que 66 % de conversion du substrat **1d** conduisant à un mélange de produits (entrée 3 vs 7). La seconde différence notable entre ces deux catalyseurs concerne la réaction de cyclisation 6-*exo* du substrat **1e** qui ne peut pas être réalisée avec le catalyseur neutre **L2-Zr** alors que sa version cationique **L2-Zr**$^+$ offre l'hétérocycle **2e** avec une totale sélectivité en seulement 15 minutes (entrée 4 vs 8).

5.2. Comparaison de l'activité des catalyseurs à base de hafnium

Tableau 7 : Comparaison des résultats obtenus avec les complexes de première génération neutres et cationiques de Hf(IV)

Entrée	Catalyseur	Substrat	Temps (h)	Conversion[a] (%) (sous-produits[b])
1	**L2-Hf**	1c	23	86
2		1a	2	77
3		1d	20	28 (< 5)
4		1e	72	0
5	**L2-Hf**$^+$	1c	16	93
6		1a	2	> 98
7		1d	0,25	> 98
8		1e	0,25	> 98

[a] Déterminé par analyse RMN ^{1}H [b] Issus d'une élimination β-H [c] Température ambiante.

Lors de l'utilisation des complexes à base de hafnium on constate (Tableau 7) que le passage à la version cationique **L2-Hf**$^+$ est bénéfique pour la catalyse d'HA des substrats comportant une amine primaire **1c** et **1a**, les deux étant cyclisés plus rapidement avec le catalyseur cationique qu'avec **L2-Hf** (entrées 1 et 2 vs 5 et 6).

La conversion des substrats, portant une amine secondaire méthylée **1d** et **1e,** est complète dans le cas du catalyseur cationique **L2-Hf**$^+$, ce dernier offrant les produit **2d** et **2e** avec une sélectivité totale après 15 minutes à 100 °C (entrées 7 et 8), tandis que le complexe neutre **L2-Hf** montre une activité plus faible sur le substrat **1d** accompagné de la formation de produits issus d'une réactivité de type β-H élimination (entrée 3) et aucune réactivité vis-à-vis de l'aminohexène **1e** (entrées 4).

Les complexes **L2-M** et **L2-M**$^+$ ont montré leur capacité à catalyser la réaction d'HA intramoléculaire d'aminopentènes portant une amine primaire comme secondaire, ce qui est peu courant pour des catalyseurs basés sur des métaux du groupe 4.

5.3. Conclusion pour les complexes de type $\{N^-,N,C^-\}M^{IV}$

D'une manière générale, on a pu voir que les complexes de zirconium possédaient une meilleure activité que leur équivalent en hafnium. D'autre part, les complexes neutres **L2-M** possèdent une meilleure activité pour la cyclisation des substrats portant une amine primaire (**1c** et **1a**) que pour ceux possédant une amine secondaire (**1d** et **1e**). Ce résultat permet de supposer que les complexes **L2-M** sont capables de promouvoir la réaction d'une part selon un mécanisme de type insertion [1,2] justifiant la conversion des amines secondaires. Mais un mécanisme de type «imido» peut-être également envisagé dans le cas des amines primaires (Schéma 64).

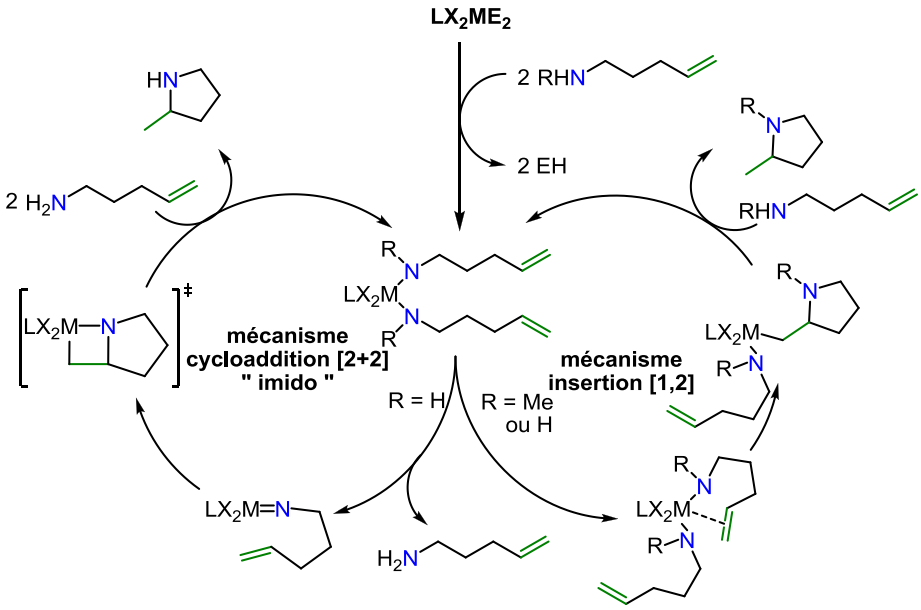


Schéma 64 : Mécanismes plausibles lors de catalyses par des complexes de première génération

En ce qui concerne les amines primaires (**1c** et **1a**), le passage à la version cationique du catalyseur **L2-M**$^+$ possède un impact légèrement négatif sur l'activité du catalyseur de zirconium alors que l'activité du catalyseur d'hafnium est améliorée. Mais dans l'ensemble aucune différence significative par rapport à la version neutre des complexes n'est observée. Ce résultat ne permet pas de discriminer le mécanisme imido au profit du mécanisme d'insertion [1,2], les complexes amido cationiques et imido neutres pouvant se trouver en équilibre (Schéma 65).

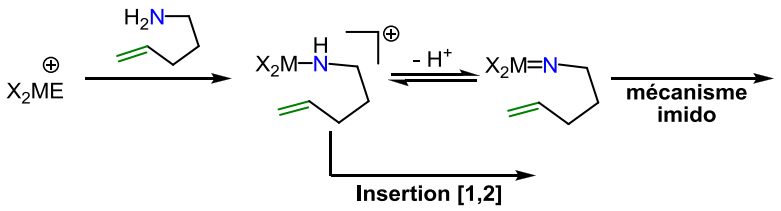


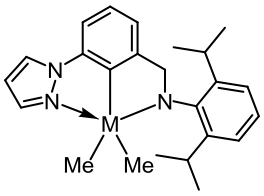
Schéma 65 : Modification de l'espèce catalytique cationique permettant les deux mécanismes

Dans le cas des amines méthylées (**1d** et **1e**), les catalyseurs cationiques **L2-M**$^+$ possèdent une activité considérablement plus importante que leurs analogues neutres. Cette différence de réactivité pourrait être justifiée par la plus grande électrophilie du centre métallique permettant une meilleure activation de l'oléfine. Le fait qu'aucune accélération significative ne soit observée avec les amines primaires entre les catalyseurs neutres et cationiques tend à laisser penser que pour ces dernières le mécanisme de type cycloaddition [2+2] pourrait être prédominant, l'espèce catalytique étant supposée identique quelque soit la charge du complexe métallique de départ.

Il apparaît donc que les complexes **L2-M** aussi bien que **L2-M**$^+$ sont capables de promouvoir la réaction de cyclohydroamination d'amines primaires comme secondaires, conduisant ainsi à des catalyseurs plus largement applicables que l'essentiel des complexes du groupe 4 développés jusqu'à maintenant.

III) Complexes de type {N,C$^-$,N$^-$}M^{IV}

Dans la lignée des complexes **L2-M**, une seconde famille de ligand tridente a été développée par l'équipe du Dr. Giambastiani. Ces derniers, qui possèdent un ordre différent des atomes se complexant au métal, ont permis de former la famille de complexes **L3-M**, dont une structure neutre est présentée à la Figure 31.



L3-Zr : M = Zr
L3-Hf : M = Hf

Figure 31 : Structure des complexes de seconde génération

1. Synthèse des complexes de type {N,C⁻,N⁻}

L'intégralité des étapes de synthèse du ligand comme des complexes neutres a été réalisée par l'équipe du Dr. Giambastiani. Le ligand « pince » de type {NH,CH,N} est synthétisé efficacement en trois étapes telles que présentées au Schéma 66

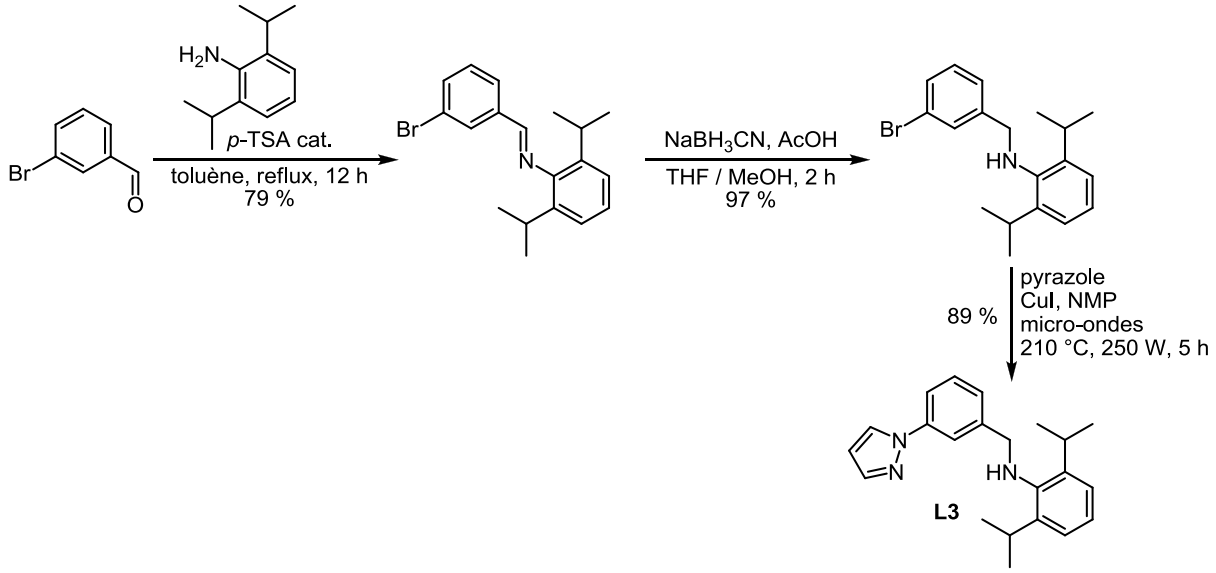


Schéma 66 : Présentation du schéma de synthèse du ligand L3

Les deux premières étapes constituent une amination réductrice entre le 3-bromobenzaldéhyde et la 2,6-diisopropylaniline où l'imine obtenue intermédiairement par catalyse acide est réduite pour conduire à l'aniline secondaire souhaitée avec un rendement isolé sur les deux étapes de 77 %. La dernière étape est réalisée par un couplage d'Ullmann entre le bromoaryle précédemment synthétisé et le pyrazole en présence d'un mélange CuI / NMP sous irradiation micro-onde offrant le ligand désiré avec un bon rendement de 89 %.

Les complexes **L3-M** sont obtenus en deux étapes suivant la procédure décrite au Schéma 67.

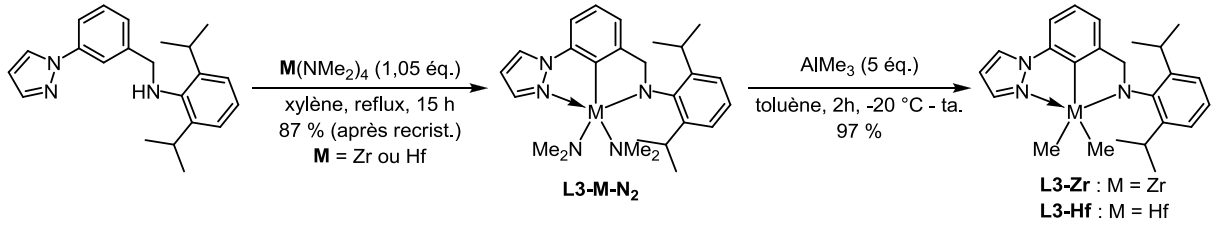


Schéma 67 : Schéma réactionnel de formation des complexes de seconde génération

Une première étape consiste à faire réagir le ligand avec un équivalent de tétra(diméthylamido) zirconium (ou hafnium) dans le xylène à reflux pour former le complexe bisamido {N,C,N}M$(NMe_2)_2$ **L3-M-N$_2$** à hauteur de 87 % après récristallisation. Ce

complexe alors, dans une seconde étape, une réaction de transmétallation avec le triméthylaluminium pour former les complexes **L3-M** désirés.

2. Génération des complexes cationiques et test de stabilité

2.1. Formation des complexes cationiques.

Les complexes **L3-M** ont été placés en réaction avec deux agents cationisant à savoir $[Ph_3C][B(C_6F_5)_4]$ (trityle BAr^F) pour conduire à la série **L3-M$^+$** et $B(C_6F_5)_3$ offrant les complexes **L3-M-Ar$_2$** (Schéma 68).

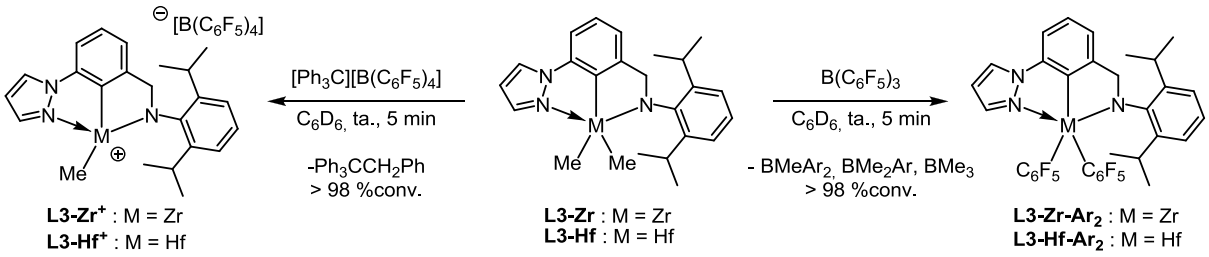


Schéma 68 : Réactions des complexes neutres L3-M vis-à-vis de deux activateurs différents

La réaction avec un équivalent de trityle conduit très proprement au retrait d'un groupement méthyle des complexes (RMN) pour former les espèces cationiques **L3-M$^+$** peu solubles dans le benzène et qui s'en séparent créant une seconde phase sous forme d'un précipité huileux[13] noir (Zr) ou rouge (Hf).

En revanche la réaction avec un équivalent de $B(C_6F_5)_3$ ne conduit pas à la réaction attendue d'élimination du méthyle mais à une réaction de redistribution de ligand entre le complexe et le borane conduisant à la formation des complexes neutres diaryle fluorés **L3-M-Ar$_2$** ainsi qu'à un mélange de produits borés, dont la structure à été déterminée par l'équipe italienne. Cette réaction avait déjà été observée par Marks[14c] avec un complexe zirconocène.

2.2. Détermination de la stabilité des complexes **L3-M$^+$**

Seule la stabilité des complexes cationiques, jugés plus sensibles, a été testée. De manière similaire aux tests réalisés avec la première série de complexes, la stabilité du complexe **L3-Zr$^+$** a été testée en présence d'un monomère de polymérisation[3b] par l'équipe italienne (Schéma 69).

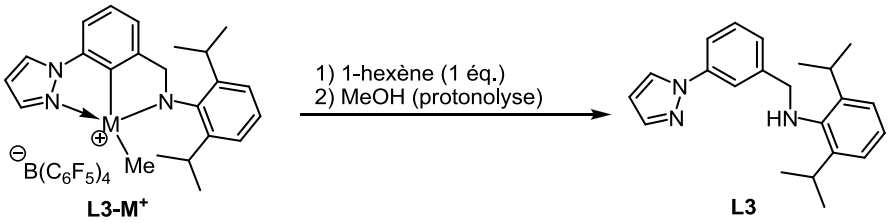


Schéma 69 :

De manière intéressante, il a été montré que le ligand ne subissait aucune modification au cours de la manipulation témoignant de sa plus grande stabilité. Or en ce qui concerne les tests de polymérisation, la grande activité des complexes **L2-M**$^+$ de la première série provenait justement de la capacité du ligand à subir l'insertion d'une molécule d'oléfine. Ces derniers sont donc susceptibles de posséder des activités totalement différentes de celles précédemment obtenues.

3. Evaluation de l'activité catalytique des complexes L3-M$^+$ et L3-M-Ar$_2$ en catalyse de cyclohydroamination.

3.1. Résultats des tests catalytiques réalisés avec les complexes **L3-M**$^+$ et **L3-M-Ar$_2$**

Les complexes sont générés avant chaque catalyse comme présenté dans le Schéma 68. Les substrats utilisés sont présentés à la *Figure 32*.

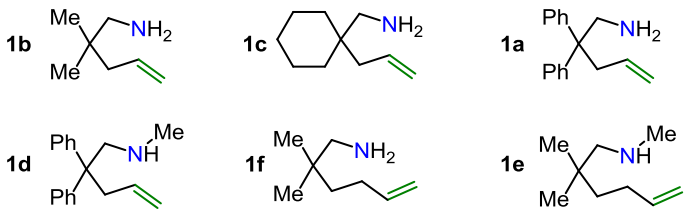
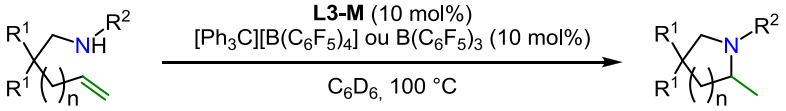


Figure 32 : Présentation des substrats utilisés

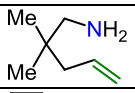
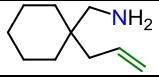
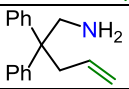
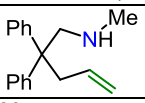
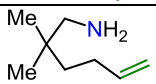
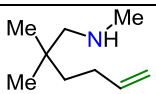
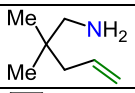
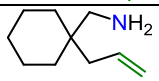
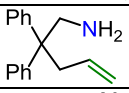
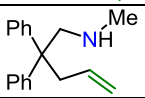
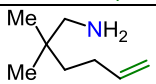
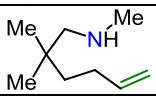
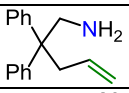
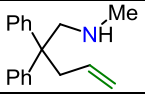
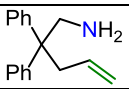
L'ensemble des résultats obtenus, suite aux tests de catalyse d'HA des aminooléfines **1a** à **1f** par les complexes, non isolés, cationiques **L3-M**$^+$ et neutres **L3-M-Ar$_2$**, a été rassemblé dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Evaluation catalytique des complexes activés de seconde génération



(0,32 M)
1a - 1f

2a - 2f

Entrée	Catalyseur	Substrat	Température (°C)	Temps (h)	Conversion (%)
1	**L3-Zr$^+$**	**1b** 	100	17	94
2		**1c** 	100	0,33	> 99
3 4		**1a** 	ta	0,16 0,33	75 > 99
5 6 7		**1d** 	ta 50 100	2 6 0,5	31 80 96
8 9		**1f** 	100	2 5	86 95
10 11		**1e** 	100	10 17	87 > 99
12	**L3-Hf$^+$**	**1b** 	100	17	92
13		**1c** 	100	0,33	> 99
14 15		**1a** 	ta	0,16 0,33	70 > 99
16 17		**1d** 	50 100	8 1	78 > 99
18 19		**1f** 	100	2 5	81 96
20		**1e** 	100	40	51
21	**L3-Zr-Ar$_2$**	**1a** 	100	24	0
22		**1d** 	100	24	0
23	**L3-Hf-Ar$_2$**	**1a** 	100	12	0

Il a été observé qu'une augmentation de l'effet Thrope-Ingold contribue à améliorer considérablement l'activité de la réaction aussi bien pour **L3-Zr$^+$** (Tableau 8, entrées 1, 2 et 4)

que pour **L3-Hf**$^+$ (entrées 12, 13 et 15). Ainsi il faut 17 heures à 100 °C pour cycliser presque intégralement le substrat *gem*-diméthyle **1b**, alors que seulement 20 minutes sont nécessaires pour l'aminopentène **1a** et une conversion totale peut être atteinte en 20 minutes pour le substrat *gem*-diphényle **1a** mais cette fois à température ambiante. Aucune différence d'activité n'a été constatée entre les complexes cationiques **L3-Zr**$^+$ et **L3-Hf**$^+$ pour ces trois substrats.

Les catalyseurs montrent une activité plus faible lors du changement de l'amine primaire **1a** pour une amine secondaire **1d** (entrées 4 vs 5 et 15 vs 16). Cette fois le catalyseur de hafnium est moins efficace pour la formation du produit **2d** obtenu suite à la conversion totale du substrat **1d** après 1 heure à 100 °C (entrée 17) contre seulement 30 min dans les mêmes conditions pour le catalyseur de zirconium.

Comme il a pu être observé avec les aminopentènes primaires (**1a**, **1b** et **1c**), la cyclisation de l'aminohexène primaire **1f,** pour conduire à la pipéridine **2f**, se fait à la même vitesse pour **L3-Zr**$^+$ et **L3-Hf**$^+$ et l'hétérocycle est obtenu intégralement après 5 heures de réaction (entrées 9 et 19). La conversion de l'aminohexène secondaire **1e** est bien moins rapide que son analogue non méthylé. Alors qu'il faut 17 heures à 100 °C au complexe **L3-Zr**$^+$ pour conduire totalement au produit **2e** (entrée 11), le complexe de hafnium **L3-Hf**$^+$ ne fourni que 51 % de conversion après 40 heures de chauffage (entrée 20).

Les complexes **L3-Zr-Ar$_2$** et **L3-Hf-Ar$_2$**, issus de la réaction avec $B(C_6F_5)_3$, ne possèdent pour leur part aucune activité catalytique que le substrat porte une amine primaire (**1a**) ou secondaire (**1d**). Cette inactivité provient probablement d'une absence d'échange entre les groupements aryle et le substrat pour amorcer le cycle catalytique, ces derniers étant à la fois bien moins basiques et plus stériquement encombrés que les chaînes alkyles utilisées jusqu'à présent.

3.2. Conclusion pour les complexes de type $\{N,C^-,N^-\}M^{IV}$

Il a pu être mis en évidence que les complexes **L3-Zr**$^+$ et **L3-Hf**$^+$ sont actifs en catalyse d'hydroamination de divers aminopentène et aminohexène qu'ils soient primaires ou secondaires. D'une manière générale la réaction est favorisée avec un effet Thrope-Ingold croissant et les catalyseurs sont plus actifs pour la cyclisation 5-*exo* d'amines primaires.

Dans le cas présent, bien que les complexes soient cationiques, ils montrent une meilleure activité vis-à-vis des amines primaires. L'une des hypothèses pouvant justifier cette

observation serait la coexistence du mécanisme d'insertion [1,2] classiquement proposé pour les amines secondaires avec, pour les amines primaires, la possibilité de réagir également *via* un mécanisme de type imido (Schéma 70).

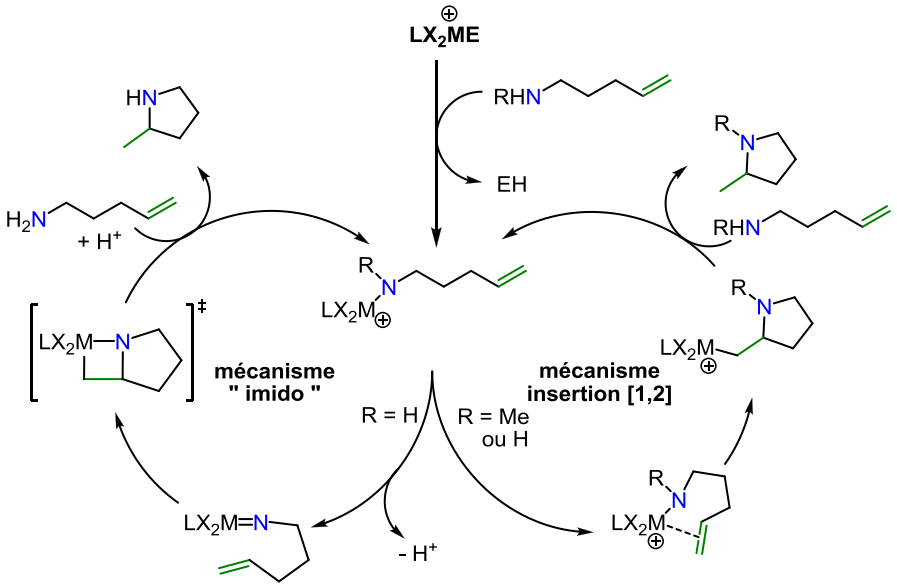


Schéma 70 : Mécanismes possibles lors de catalyses par L3-M+

IV) Conclusion

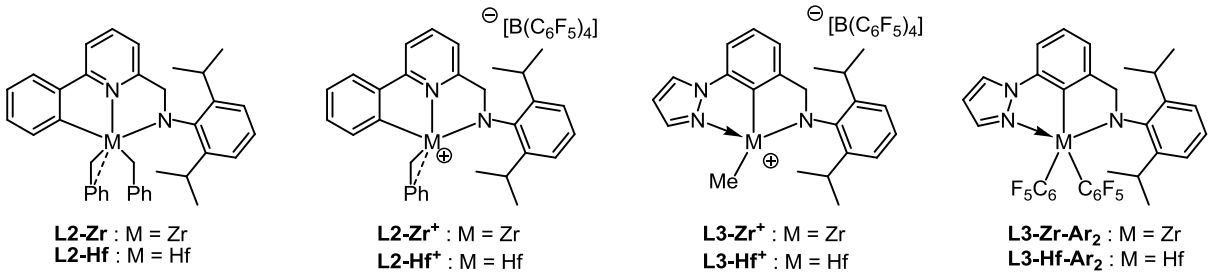


Figure 33 : Rappel des structures des différents complexes

Il a été montré dans l'ensemble que les complexes neutres **L2-M** aussi bien que les espèces cationiques **L2-M**$^+$ et **L3-M**$^+$ sont capables de catalyser la réaction de cyclohydroamination d'aminoalcènes primaires comme secondaires, alors que les complexes neutres **L3-M-Ar**$_2$ sont totalement inactifs en catalyse d'HA intramoléculaire sur les substrats utilisés. Certaines tendances se dégagent malgré tout parmi les activités de chaque complexe.

En ce qui concerne les amines primaires, les complexes **L3-M**$^+$ sont de loin les plus actifs, montrant une activité même à température ambiante, tandis que les complexes **L2-M** et **L2-M**$^+$ ont des activités plus faibles pour les cyclisations 5-*exo*.

De manière différente, pour les amines secondaires, les complexes **L2-M**$^+$ montrent des résultats remarquables à 100 °C que ce soit pour des cyclisations de type 5- ou 6-*exo*, mais ils sont totalement inactifs à température ambiante contrairement aux complexes cationiques **L3-M**$^+$ qui sont alors plus performants pour la cyclisation d'aminopentènes. Les complexes neutres **L2-M** peinent pour leur part à catalyser la réaction d'hydroamination des aminopentènes secondaires étudiés et sont totalement inefficaces envers les aminohexènes.

Il a ainsi pu être mis en évidence que l'activité des complexes et leur mécanisme d'action dépendaient à la fois de la structure des complexes et de celle des substrats, les mécanismes d'insertion [1,2] comme imido étant tous deux possibles lors de l'utilisation d'amines primaires.

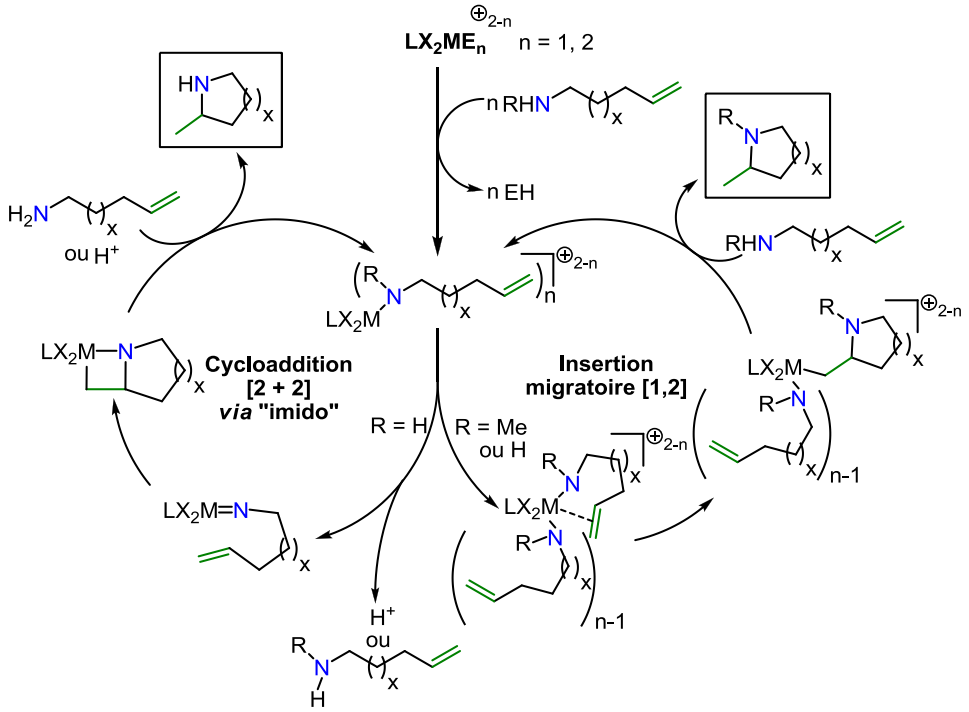


Schéma 71 : Rappel des mécanismes envisageables

V) Experimental section

General:

All manipulations were carried out under an argon atmosphere by using standard Schlenk or glove box techniques. Benzene-[D_6] was dried with sodium benzophenone ketyl, transferred under vacuum and stored over activated 3Å molecular sieves. All aminoalkenes derivatives were further dried for at least 2 h on 3Å molecular sieves with a few drops of benzene-[D_6] prior to use.

Aminoalkenes **1a**, **1b**, **1c** and **1f** were synthesized according to reported[24] procedures. *N*-methylated **1d** and **1e** were synthesized from a derived procedure.[25]

Nuclear Magnetic Resonance:

^{1}H NMR spectra were recorded on either Bruker AM 250, Bruker AV 300 and AV 360 NMR spectrometers, operating at 250, 300 and 360 MHz respectively. The benzene resonance (C_6D_6 ^{1}H NMR: 7.16 ppm) was used as internal standard for chemical shifts.

General procedure for cyclohydroamination of aminoalkenes derivatives catalyzed by L2-M neutral complexes: In a glovebox, a solution of **L2-Zr** or **L2-Hf** (11 µmol) in toluene-[D_8] (0.6 mL) at r.t. was transferred into a vial containing the corresponding aminoalkene (0.22 mmol). The reaction mixture was then introduced into a screw-tap or a J. Young-tap NMR tube and placed in an oil bath heated at the desired temperature. The reaction was monitored by ^{1}H NMR spectroscopy and conversions of each substrate were determined by a comparative integration of selected proton signals on the substrate and their corresponding protons on the cyclization product.

General procedure for cyclohydroamination of aminoalkenes derivatives catalyzed by L2-M$^+$ cationic complexes: In a glovebox, a solution of **L2-Zr** or **L2-Hf** (11 µmol) in toluene-[D_8] (0.3 mL) at r.t. was activated upon addition of a solution of $[Ph_3C]^+[B(C_6F_5)_4]^-$ (10,2 mg, 11 µmol) in toluene-[D_8] (0.3 mL). The resulting solution was allowed to stir for a few minutes and then transferred into a vial containing the corresponding aminoalkene (0.22 mmol). The reaction mixture was then introduced into a screw-tap or a J. Young-tap NMR

[24] Z. Chai, D. Hua, K. Li, J. Chu, G. Yang, *Chem. Commun*, **2014**, *50*, 177.
[25] H. Teller, M. Corbet, L. Mantilli, G. Gopakumar, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc*., **2012**, *134*, 15331.

tube and placed in an oil bath heated at the desired temperature. The reaction was monitored by ^{1}H NMR spectroscopy and conversions of each substrate were determined by a comparative integration of selected proton signals on the substrate and their corresponding protons on the cyclization product.

General procedure for cyclohydroamination of aminoalkenes derivatives catalyzed by L3-M$^+$ cationic complexes: In a glovebox, a solution of **L3-Zr** or **L3-Hf** (11 μmol) in toluene-[D_8] (0.3 mL) at r.t. was activated upon addition of a solution of $[Ph_3C]^+[B(C_6F_5)_4]^-$ (10,2 mg, 11 μmol) in toluene-[D_8] (0.3 mL). The resulting solution was allowed to stir for a few minutes and then transferred into a vial containing the corresponding aminoalkene (0.22 mmol). The reaction mixture was then introduced into a screw-tap or a J. Young-tap NMR tube and placed in an oil bath heated at the desired temperature. The reaction was monitored by ^{1}H NMR spectroscopy and conversions of each substrate were determined by a comparative integration of selected proton signals on the substrate and their corresponding protons on the cyclization product.

Chapitre IV

Hydroamination intermoléculaire des alcènes catalysée par des complexes d'yttrium

Plusieurs types de complexes de terres rares actifs en catalyse asymétrique d'hydroamination intramoléculaire d'aminoalcènes ont été développés au laboratoire (Figure 34).

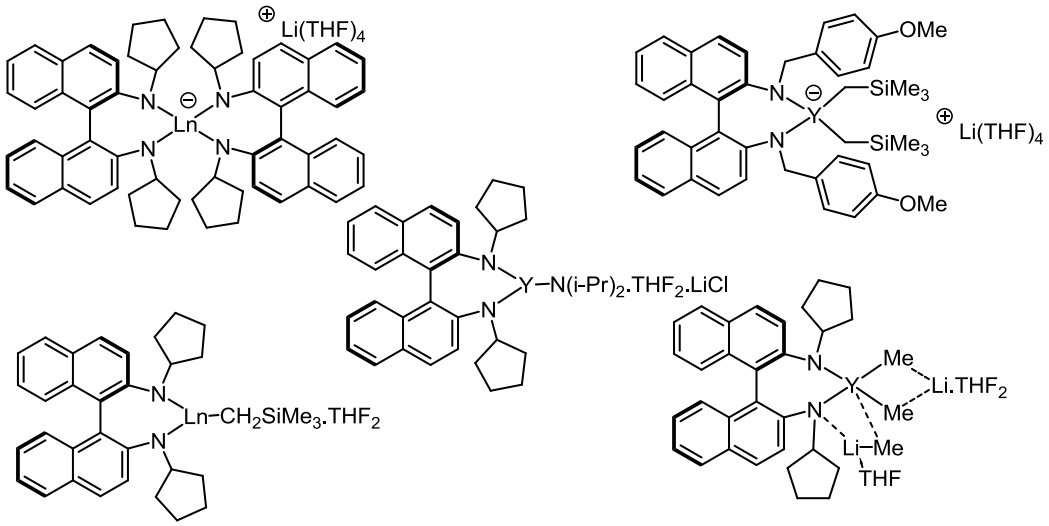


Figure 34 : Présentation de différents complexes de terres rares développés au laboratoire

Ces derniers ont permis de conduire à de bonnes inductions asymétriques lors de la cyclisation d'aminoalcènes,[1] mais leur activité dans la version intermoléculaire[2] de la réaction n'a pas encore été évaluée.

---

[1] (a) J. Collin, J.-C. Daran, O. Jacquet, E. Schulz, A. Trifonov, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 3455. (b) I. Aillaud, J. Collin, C. Duhayon, R. Guillot, D. Lyubov, E. Schulz, A. Trifonov, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 2189. (c) D. Riegert, J. Collin, J.-C. Daran, T. Fillebeen, E. Schulz, D. Lyubov, G. Fukin, A. Trifonov, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2007**, 1159. (d) I. Aillaud, J. Collin, J. Hannedouche, E. Schulz, A. Trifonov, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 4742. (e) Y. Chapurina, R. Guillot, D. Lyubov, A. Trifonov, J. Hannedouche, E. Schulz, *Dalton Trans.*, **2013**, *42*, 507. (f) I. Aillaud, D. Lyubov, J. Collin, R. Guillot, J. Hannedouche, E. Schulz, A. Trifonov, *Organometallics*, **2008**, *27*, 5929. (g) C. Queffelec, F. Boeda, A. Pouilhès, A. Meddour, C. Kouklovsky, J. Hannedouche, J. Collin, E. Schulz, *Chem. Cat. Chem.*, **2011**, *3*, 122. (h) Y. Chapurina, J. Hannedouche, J. Collin, R. Guillot, E. Schulz, A. Trifonov, *Chem. Commun*, **2010**, *46*, 6918. (i) Y. Chapurina, H. Ibrahim, R. Guillot, E. Kolodziej, J. Collin, A. Trifonov, E. Schulz, J. Hannedouche, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 10163.

[2] S Germain, E. Schulz, J. Hannedouche, *Chem. Cat. Chem.*, **2014**, *6*, 2065.

I) Rappels bibliographiques

Il a déjà été présenté que la réaction d'hydroamination est limitée par la présence d'une barrière d'activation élevée ainsi qu'une entropie d'activation négative.[3] L'une des restrictions supplémentaires au développement de complexes basés sur les terres rares comme catalyseurs de la version intermoléculaire de la réaction d'hydroamination provient de leur très forte affinité pour les groupements fonctionnels oxygénés et azotés par rapport aux systèmes carbone-carbone insaturés, ce qui limite l'activité des catalyseurs. La réaction étant défavorisée à la fois cinétiquement et thermodynamiquement bien moins de systèmes catalytiques ont été développés par rapport à la version intramoléculaire de la réaction.

1. Application des lanthanocènes dans la catalyse intermoléculaire d'HA des alcènes

Les lanthanocènes, par analogie aux métallocènes, font partie de la famille de complexes dont le métal, un terre rare en l'occurrence, est entouré de deux ligands cyclopentadiènyles. Ces derniers ont été intensivement étudiés par le groupe de Marks comme catalyseurs d'hydroamination intramoléculaire en version achirale[4] comme asymétrique.[4c, 5]

Le premier système catalytique utilisant des terres rares pour catalyser une réaction d'HA dans sa version intermoléculaire a été rapporté par Marks[6] et *al*. en 1996.

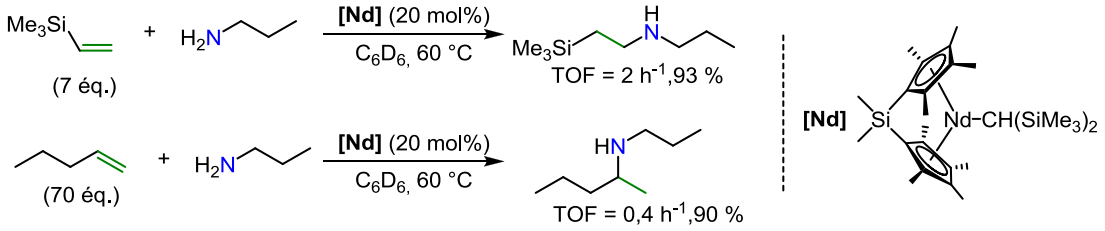


Figure 35 : Modification de la sélectivité d'addition en fonction des substituants

Du fait de la faible affinité des liaisons carbonées multiples vis-à-vis des terres rares, une bien meilleure performance des catalyseurs est atteinte en utilisant un excès d'oléfine. Au

[3] D. Steinborn, R. Taube, *Z. Chem.*, **1986**, *26*, 349
[4] (a) M. R. Gagné, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4108. (b) M. R. Gagné, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 275. (c) M. A. Giardello, V. P. Conticello, L. Brard, M. R. Gagné, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 10241.
[5] (a) V. P. Conticello, L. Brard, M. A. Giardello, Y. Tsuji, M. Sabat, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 2761. (b) M. R. Gagné, L. Brard, V. P. Conticello, M. A. Giardello, C. L. Stern, T. J. Marks, *Organometallics*, **2002**, *11*, 2003 (c) M. A. Giardello, V. P. Conticello, M. Sabat, A. L. Rheingold, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 10212. (d) C. M. Haar, C. L. Stern, T. J. Marks, *Organometallics*, **1996**, *15*, 1765. (e) M. R. Douglass, M. Ogasawara, S. Hong, M. V. Metz, T. J. Marks, *Organometallics*, **2002**, *21*, 283. (f) S. Hong, T. J. Marks, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 673.
[6] Y. Li, T. J. Marks, *Organometallics*, **1996**, *15*, 3770.

cours de l'étude qui est également réalisée sur des alcynes, Marks et *al*. mettent en évidence la dépendance de l'activité des catalyseurs vis-à-vis de l'encombrement stérique du centre métallique. Ainsi, à ligands identiques, l'utilisation d'un métal possédant un rayon atomique plus large améliore l'activité ; il en est de même pour la réduction de l'encombrement stérique des ligands[4b] par la jonction des deux cyclopentadiènyles *via* un bras silylé.

Une amélioration de la réactivité de l'oléfine silylée dont la transformation est décrite *Figure 36* a également été observée, avec une inversion de la régiosélectivité entre l'allyltriméthylsilyle et le pentène. Cet effet a été attribué à la faculté du silicium à stabiliser par effet d'hyperconjugaison les carbanions en position α et les carbocations en position β,[7] ce qui va dans le sens d'une importante stabilisation de l'état de transition proposé, conduisant au produit d'addition *anti*-Markovnikov (Figure 36). Cette stabilisation diminue également la barrière d'activation de la transformation permettant une insertion de l'oléfine plus aisée. Dans le cas du pentène, la régiosélectivité observée est justifiée par la gêne stérique entre le complexe de terre rare et la chaîne alkyle conduisant au produit d'hydroamination Markovnikov.

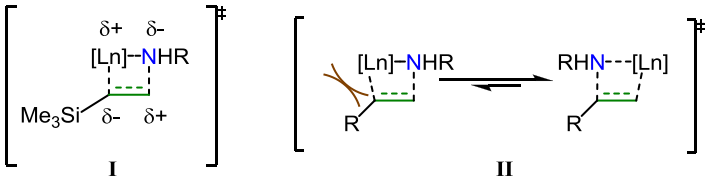


Figure 36 : Effets electroniques et stériques porposés pour justifier la sélectivité

Bien que cet exemple soit le premier en catalyse d'HA intermoléculaire par un catalyseur de terre rare, l'addition de la *n*-propylamine, une amine primaire aliphatique non appauvrie en électrons, sur le pentène, un alcène simple non activé, constitue un résultat remarquable dans le domaine au vu des difficultés que représente cette réaction.

La réaction a également été menée avec des dérivés styrèniques par le groupe de Marks.[8] La réactivité du complexe de lanthane (*Schéma 72*) a été étudiée lors de l'addition de la *n*-propylamine sur différents dérivés du styrène fonctionnalisés, introduits en excès.

[7] P. Vogel, Chimie Organique : Méthodes et Modèles, **1998**, éditions De Boeck Supérieur.
[8] J.-S. Ryu, G. Y. Li,T. J. Marks, *J. Am. Soc. Chem.*, **2003**, *125*, 12584.

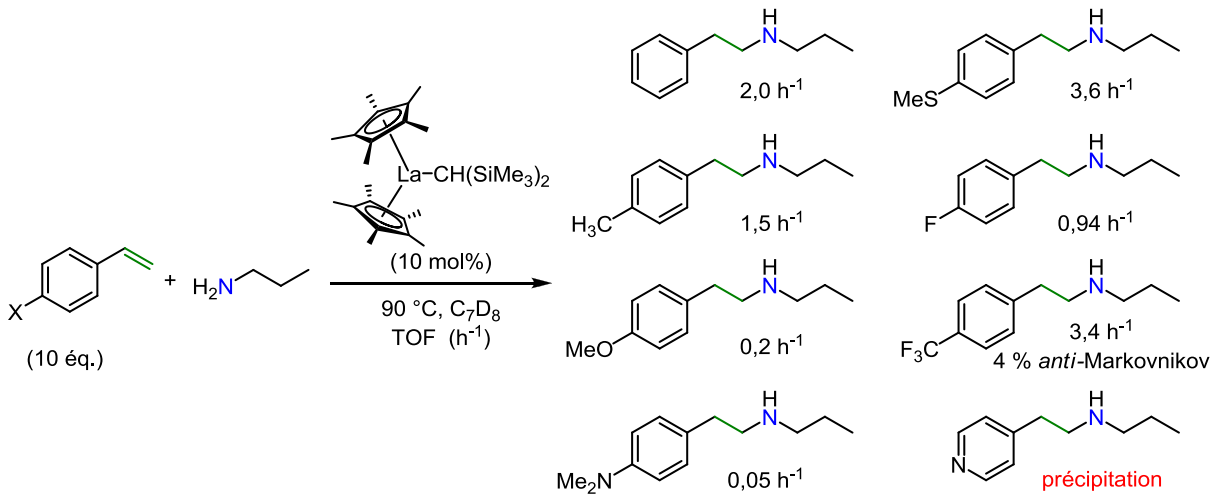


Schéma 72 : Quelques exemples de réactivité d'un lanthanocène en catalyse d'HA intermoléculaire

Ces exemples montrent une tolérance fonctionnelle du complexe lanthanocène employé vis-à-vis de nombreux groupements tels que des halogènes, un éther méthylique, une aniline tertiaire ou encore un groupement sulfure. En revanche l'utilisation de la 4-vinylpyridine a conduit à une précipitation instantanée lors de l'ajout du catalyseur. Cette réactivité a été attribuée à la complexation du catalyseur par la pyridine conduisant à une entité insoluble.

En dressant une synthèse des résultats obtenus, les auteurs résument qu'une substitution en position *para* du cycle aromatique par un groupement électrodonneur (H < Me < MeO < NMe_2) diminue la vitesse de la réaction. Plus l'effet donneur du groupement substituant est important et plus la vitesse décroit. A l'opposé, une substitution par le groupement trifluorométhyle, très fortement électro-attracteur, augmente significativement le TOF de la réaction. Cet effet a été attribué à la diminution de la densité électronique de l'oléfine par l'effet attracteur résultant en une répulsion électrostatique plus faible avec le doublet non liant de l'azote et donc en une barrière d'activation moins élevée.

L'obtention d'un mélange de régioisomères dans le cas d'une substitution par le groupement CF_3 permet également d'appuyer l'hypothèse selon laquelle, dans le cas d'une substitution de la double liaison par un cycle aromatique, une donation électronique du système aromatique vers le centre métallique stabilise le terre rare en position α et conduit à l'addition de l'amine sur la position β (**III**, Figure 37). Même si aucun intermédiaire

réactionnel de ce type n'a pu être isolé à ce jour, ces interactions arène-lanthanide ont déjà été largement étudiées dans la bibliographie. [9]

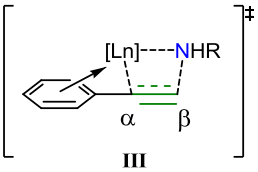
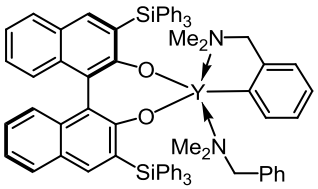


Figure 37 : Jusitifcation avancée pour expliquer la sélectivité d'addition observée sur le styrène

Les dérivés de lanthanocènes ont montré des activités intéressantes dans la catalyse de la réaction d'hydroamination. Mais les complexes lanthanocènes chiraux racémisent dans les conditions réactionnelles.[5d,f] Face à cette limitation, le développement de systèmes catalytiques non métallocènes a pris un essor plus important.[10]

2. Application de complexes non métallocènes de terres rares à la réaction d'HA intermoléculaire

Le groupe de Hulztsch[11] publie la première application d'un complexe de terres rares non métallocène dans la réaction d'hydroamination intermoléculaire. En utilisant un ligand, dérivé chiral du BINOL, substitué en positions 3 et 3', il a pu synthétiser une série de complexes dont l'un est représenté en *Figure 38*.



(R)-**L4a-Y**

Figure 38 : Seul complexe de terres rares ayant conduit à des excès énantiomériques en catalyse d'HA intermoléculaire

Il avait déjà rapporté l'utilisation de ce complexe en 2006 pour la catalyse de la réaction d'hydroamination intramoléculaire.[12] Le complexe d'yttrium (*R*)-**L4a-Y** avait montré de bonnes activités et des excès énantiomériques allant de bons à modérés dans la cyclohydroamination de divers substrats.

---

[9] (a) W. J. Evans, T. A. Ulibarri, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**,*112*, 219. (b) M. N. Bochkarev, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 2089.
[10] (a) T.E. Müller, K.C. Hultzsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem Rev.*, **2008**, *108*, 3795. (b) J. Hannedouche, E. Schulz, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 4972. (c) A. L. Reznichenko, A. J. Nawara-Hultzsch, K. C. Hultzsch, *Top. Curr. Chem.*, **2014**, *343*, 191.
[11] A. L. Reznichenko, H. N. Nguyen, K. C. Hultzsch, *Angew. Chem. Int. Ed.*,**2010**, *49*, 8984.
[12] D. V. Gribkov, K. C. Hultzsch, F. Hampel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 3748.

Le complexe de lanthane (*R*)-**L4b-La**, qui était le plus actif en catalyse intramoléculaire mais en contrepartie aussi le moins énantiosélectif, avait en outre été testé dans la réaction intermoléculaire d'hydroamination entre le styrène et la *n*-propylamine en guise de travaux préliminaires (Schéma 73).

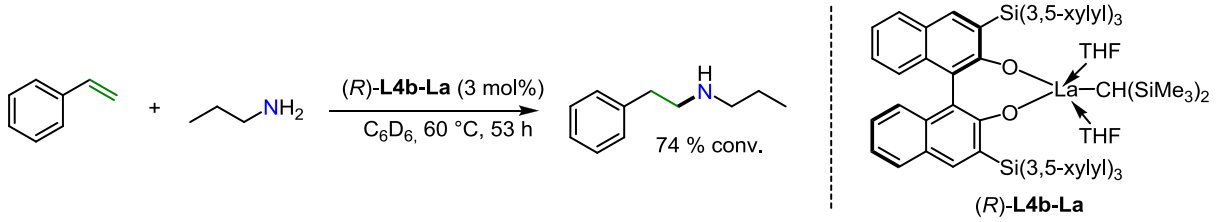
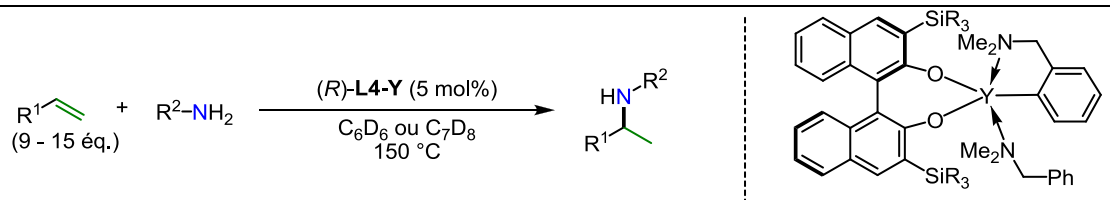


Schéma 73 : Travaux préliminaires menés avec un complexe similaire de lanthane

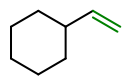
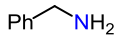
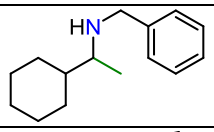
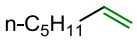
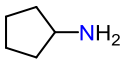
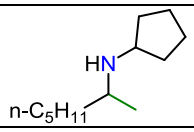
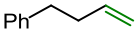
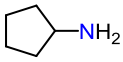
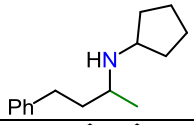
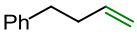
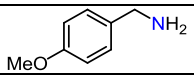
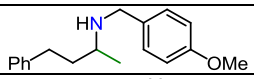
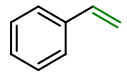
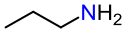
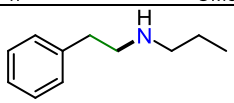
La *N*-(2-phénéthyl)propylamine avait alors pu être obtenue avec une conversion convenable et une régiosélectivité exclusivement *anti*-Markovnikov, après 53 heures dans des conditions douces (60 °C), en n'utilisant qu'un faible excès d'oléfine, montrant la bonne activité de ce type de complexe pour cette transformation.

Ce résultat a ouvert la voie à une application plus complète des binaphtolates de terres rares en catalyse d'hydroamination intermoléculaire entre des amines primaires et des alcènes aliphatiques non activés.[11] Ces derniers ont permis d'obtenir des produit chiraux de régiosélectivité Markovnikov, opposée à celle observée avec le styrène (*Tableau 9*).

Tableau 9 : Détail des résultats obtenus par le groupe de Hultzsch en catalyse d'HA intermoléculaire



Entrée	Alcène	Amine	Produit	Ligand	Alcène /amine	Temps (h)	Conv Rdt (%)	Ee (%) (config.)
1	n-C_3H_7	Ph NH$_2$	HN n-C_3H_7	(*R*)-**L4a**	14 / 1	72	90 (70)	61 (*R*)
2	n-C_4H_9	Ph NH$_2$	HN n-C_4H_9	(*S*)-**L4a**	13 / 1	72	90 (54)	61 (*S*)
3	n-C_6H_{13}	Ph NH$_2$	HN n-C_6H_{13}	(*R*)-**L4a**	15 / 1	40	97 (72)	57 (*R*)
4		Ph NH$_2$	HN	(*S*)-**L4a**	15 / 1	19	95 (59)	51 (*S*)
5	Ph	Ph NH$_2$	HN Ph	(*S*)-**L4a** (4 mol%)	10 / 1	11	100 (72)	56 (*S*)

6				rac-**L4a** (8 mol%)	12 / 1	96	25	-
7				(*S*)-**L4a** (4 mol%)	15 / 1	60	95 (61)	61
8				(*S*)-**L4a** (4 mol%)	9 / 1	39	90 (68)	54
9				(*S*)-**L4a**	10 / 1	48	85 (67)	56 (*S*)
10				(*R*)-**L4b**	1,3 / 1	53[a]	74	-

[a] Réaction effectuée à 60 °C

Ces résultats constituent le premier et seul rapport de catalyse d'hydroamination intermoléculaire énantiosélective avec des terres rares publié à ce jour.

A partir d'un excès d'alcène similaire à ce qui a été présenté précédemment (9 à 15 équivalents d'alcène), le pré-catalyseur (*R*)-**L4a-Y** a permis de conduire à l'obtention de produits d'HA de régiosélectivité exclusivement Markovnikov avec de très bonnes conversions, dans des temps équivalents à ceux déjà rapportés, et avec des excès énantiomériques modérés allant de 51 à 61 %, mais en travaillant à 150 °C, ce qui montre la grande stabilité des catalyseurs.

On peut voir ici (Tableau 9) que la longueur de la chaîne dans le cas d'un alcène aliphatique linéaire ne semble avoir qu'un impact négligeable sur la transformation (entrées 1, 2 et 3), tandis qu'une ramification de cette chaîne peut soit améliorer modérément l'activité (entrée 4) ou au contraire, dans le cas d'une ramification en position allylique, considérablement diminuer la réactivité (entrée 6). La meilleure activité a été observée avec le 4-phényl-1-butène (entrée 5) et ce même alcène conduit à de moins bons résultats en utilisant la cyclopentylamine (entrée 8) ou la *para*-(méthoxy)benzylamine (entrée 9) pour laquelle la chute d'activité a été attribuée à une probable désactivation du catalyseur par le groupement méthoxy.

3. Conclusion

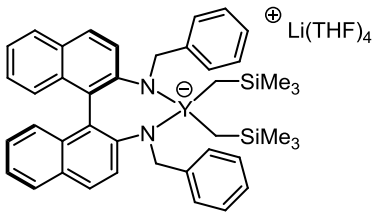
Quelques systèmes basés sur des terres rares se sont montrés actifs dans la catalyse de la version intermoléculaire de la réaction d'HA conduisant à des produits d'addition avec une régiosélectivité totale. Mais à l'heure actuelle, un seul exemple fait état d'additions asymétriques d'amines sur des oléfines simples non activées, conduisant à des produits avec des excès énantiomériques modérés.

II) Présentation du complexe chiral d'yttirum étudié

L'objectif de ce travail de doctorat a été d'étudier l'activité catalytique de complexes de type 1,1'-binaphtyl-2,2'-diamido-terres rares dans la catalyse de la réaction d'hydroamination intermoléculaire énantiosélective d'alcènes simples, ceci afin de relever potentiellement les défis encore présents autour de cette réaction d'intérêt.

1. Sélection du précatalyseur pour une application en catalyse d'HA intermoléculaire

Tel qu'il a été exposé au début de ce chapitre, le laboratoire possédait déjà une expérience de la réaction HA en version intramoléculaire catalysée par des complexes de terres rares. Parmi ces derniers, ceux basés sur l'yttrium ont montré le meilleur compromis en termes d'activité et d'énantiosélectivité. On peut entre autre citer le complexe ate (*R*)-**L1b-Y**$^-$ présenté à la Figure 39.



(*R*)-**L1b-Y**$^-$

Figure 39 : Présentation du complexe ate d'yttrium(III) utilisé pour cette étude

Ce complexe ayant montré un bon compromis entre facilité d'obtention, activité catalytique et énantiosélectivité, pour une large gamme de substrats, il a été retenu pour le passage à une étude de catalyse intermoléculaire de la réaction d'HA.

2. Synthèse *in-situ* du complexe d'yttrium

2.1. Synthèse du ligand *(R)-N,N'*-dibenzyl-1,1'binaphtyl-2,2'-diamine.

Le ligand *(R)-N,N'*-dibenzyl-1,1'binaphtyl-2,2'-diamine **L1b** est aisément obtenu en deux étapes à partir de la diamine chirale **6a** par une procédure d'amination réductrice avec le benzaldéhyde[13] (Schéma 74).

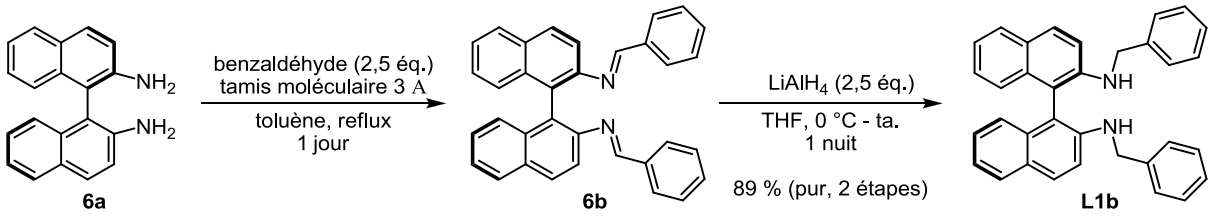


Schéma 74 : Schéma de la synthèse du ligand L1b

La première étape de synthèse de la diimine **6b** est réalisée par la condensation entre la diamine **6a** et un léger excès de benzaldéhyde dans le toluène à reflux en présence de tamis moléculaire. La diimine **6b** n'est pas isolée, le milieu réactionnel est filtré, évaporé puis placé en réaction avec un excès de $LiAlH_4$ dans le THF durant une nuit pour conduire quantitativement à la formation du ligand **L1b**. Ce dernier est purifié par chromatographie sur colonne de silice pour offrir 89 % de ligand pur sur deux étapes.

2.2. Préparation du complexe *in-situ*.

D'un point de vue pratique, il est bon de noter que les tentatives d'isolation et de cristallisation du complexe (*R*)-**L1b-Y**$^-$, présenté *ci*-avant, réalisées auparavant au laboratoire, ne se sont pas révélées fructueuses. Le seul complexe de cette série ayant cristallisé est celui portant un azote substitué par un groupement cyclopentyl ((*R*)-**L1a-Y**$^-$), il a conduit à l'obtention de la structure dimérique représentée au Schéma 75 et provenant d'une déprotonation intermoléculaire d'un groupement méthyle d'une des deux chaînes CH_2SiMe_3.[1h]

[13] I. Aillaud, K. Wright, J. Collin, E. Schulz, J.-P. Mazaleyrat, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 82.

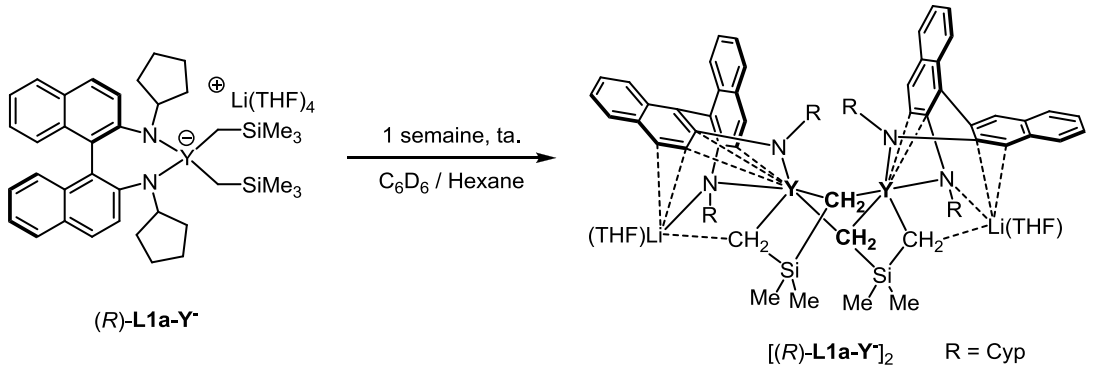


Schéma 75 : Structure dimérique isolée précédemment lors de tentatives de cristallisations

Dans un premier temps nous avons choisi de débuter notre étude avec le complexe (*R*)-**L1b-Y**$^-$ et, pour les raisons évoquées précédemment, le complexe (*R*)-**L1b-Y**$^-$ n'est pas isolé pour son utilisation en tant que précatalyseur, mais il est fraîchement préparé *in-situ* avant chaque utilisation par le mélange en quantité stœchiométrique d'une solution de ligand avec une solution de précurseur métallique tel que détaillé dans le Schéma 76.

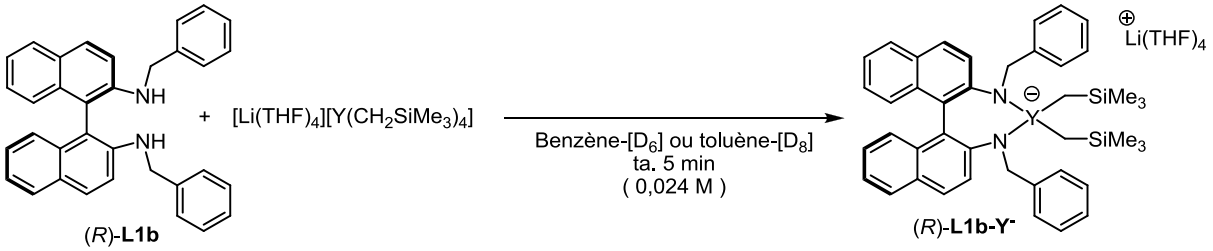


Schéma 76 : Schéma de la synthèse du complexe (R)-L1b-Y

Une fois la solution de complexe préparée elle est directement utilisée en catalyse sans jamais être conservée plus de 10 minutes.

III) Evaluation de l'activité catalytique du complexe d'yttrium avec différents alcènes

1. Utilisation d'alkyl-oléfines non activées

Nous nous sommes inspirés des exemples publiées par Hultzsch[11] et *al.* pour réaliser la catalyse de la réaction d'hydroamination intermoléculaire entre la benzylamine **7** et des oléfines non activées (Schéma 77).

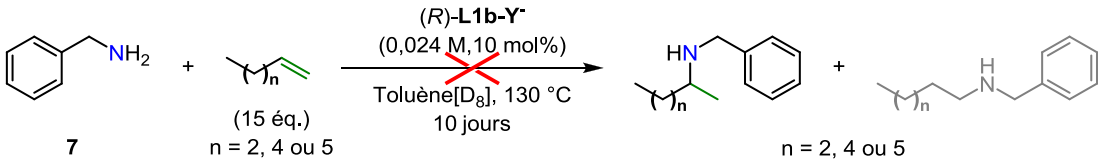


Schéma 77 : Premiers tests de catalyse effectués entre la benzylamine et des oléfines simples

Le complexe (*R*)-**L1b-Y**$^-$ n'a montré aucune activité dans ces conditions opératoires avec les alcènes utilisés (pent-1-ène , hept-1-ène et oct-1-ène), aucune réaction n'ayant pu être observée par suivi RMN ^{1}H du milieu réactionnel même après un temps de réaction prolongé jusqu'à une période de 10 jours. En revanche la formation d'un précipité jaune pâle est apparue environ 10 minutes après l'ajout du précatalyseur.

Pour favoriser la réactivité, une modification des conditions réactionnelles par l'augmentation de la concentration du milieu réactionnel a été envisagée. Il a donc été nécessaire de revoir la concentration de préparation du complexe d'yttrium tout en s'assurant que cette modification de procédure n'avait aucune influence sur la structure du complexe en solution. Pour ce faire, nous avons préparé une solution de complexe selon la procédure décrite dans le Schéma 76 avec une concentration de 0,1 M, contre 0,024 M précédemment.[1g] Cette solution de précatalyseur, possédant le même spectre RMN ^{1}H pour les deux concentrations, a alors été utilisée dans une réaction de cyclohydroamination précédemment rapportée par le laboratoire. [1g] (Schéma 78).

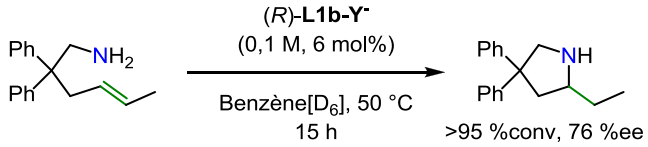


Schéma 78 : Réaction de validation du nouveau mode opératoire de préparation de la solution de complexe

L'obtention d'une activité et d'une énantiosélectivité comparables avec les résultats obtenus dans des conditions de formation du complexe plus diluées, permettent de dire que cette modification de procédure n'a aucune influence sur l'espèce catalytique en solution. Cela valide ces nouvelles conditions de formation du précatalyseur pour une utilisation en catalyse intermoléculaire. Elles ont alors été employées dans la catalyse de la réaction d'HA intermoléculaire entre la benzylamine **7** ou la cyclopentylamine **8** et les alcènes non activées (Schéma 79).

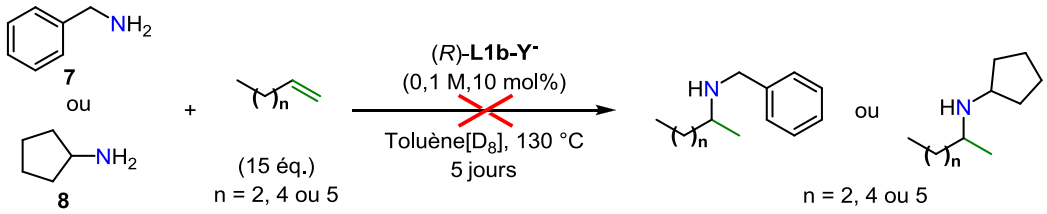


Schéma 79 : Abence d'activité de la nouvelle solution de complexe avec ces substrats

Ni l'augmentation de concentration du milieu réactionnel, ni le changement d'amine n'a permis d'améliorer la réactivité du système puisqu'aucune modification des substrats n'a

pu être détectée en RMN ^{1}H. En revanche, comme précédemment, une précipitation a pu être observée dans chaque milieu quelques minutes après l'ajout de la solution de précatalyseur.

2. Utilisation d'alkyl-oléfines plus activées

Au regard de ses résultats nous avons envisagé l'utilisation d'alkyl-oléfines plus actives de manière à favoriser la vitesse de la réaction d'hydroamination.

Deux oléfines ont retenu notre attention à savoir le norbornène et le cyclohexa-1,3-diène.[14] Ils ont été engagés dans la réaction d'HA intermoléculaire avec la benzylamine dans les conditions décrites précédemment (*Schéma 80*).

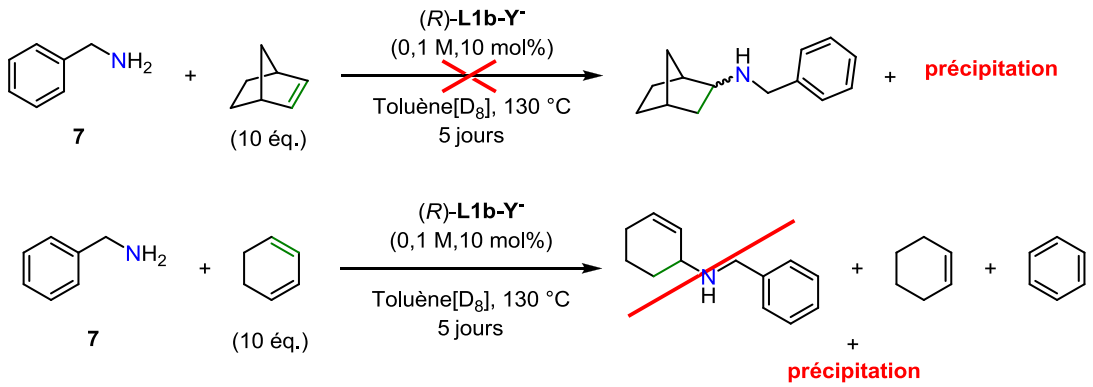


Schéma 80 : Variations du partenaire insaturé

Leur utilisation comme partenaire insaturé n'a pas permis d'obtenir le résultat escompté, aucun produit d'hydroamination n'étant visible après 5 jours de réaction. A nouveau une précipitation apparaît dans le milieu quelques minutes après avoir ajouté la solution du précatalyseur (*R*)-**L1b-Y**$^{-}$. En revanche une réaction de dismutation[15] du cyclohexadiène a été constatée suite à l'apparition d'un singulet au déplacement chimique attendu pour le benzène et à l'apparition des signaux caractéristiques du cyclohexène. Des expériences complémentaires nous ont permis de mettre en évidence que cette réaction n'était possible qu'en présence du précatalyseur et d'une amine supplémentaire, l'absence de cette dernière entraînant l'oligomérisation du cyclohexa-1,3-diène qui est totalement évitée en présence du donneur de protons. Mais cette réactivité ne faisant pas partie de notre sujet d'étude, elle n'a pas été approfondie.

[14] U. Dzhemilev, G. Tolstikov and R. Khusnutdinov, *Russ. J. Org. Chem.*, **2009**, *45*, 957
[15] C. Brinkmann, A. G. M. Barrett, M. S. Hill, P. A. Procopiou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 2193.

3. Réactivité du styrène dans la réaction d'HA catalysée par le complexe (*R*)-L1b-Y⁻

Le styrène est connu pour posséder une double liaison bien plus électrophile que les alcènes aliphatiques terminaux, et à ce titre, il a déjà été largement utilisé en catalyse d'hydroamination.[15, 16]

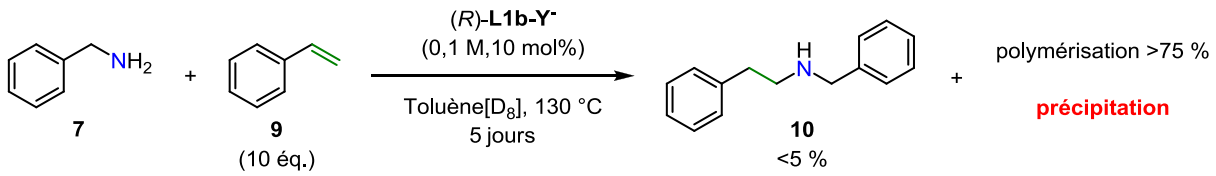


Schéma 81 : Réactivité obtenue avec le styrène dans ces conditions

L'utilisation du complexe (*R*)-**L1b-Y⁻** comme précatalyseur d'hydroamination entre la benzylamine et le styrène (Schéma 81) nous a permis d'observer pour la première fois la formation d'un produit d'hydroamination intermoléculaire de sélectivité *anti*-Markovnikov à hauteur d'environ 5 %, accompagné d'un fort taux de polymérisation du styrène (>75 %) et toujours avec une précipitation en début de réaction. Comme mentionné dans l'introduction de ce chapitre, les dérivés styréniques ont été rapportés pour conduire exclusivement à une sélectivité de type *anti*-Markovnikov lors des catalyses promues par les terres rares.

Parmi les applications rapportées des complexes de terres rares figurent également leur bonne activité en tant que catalyseur de polymérisation.[17] L'éventualité d'une catalyse de la polymérisation du styrène par le complexe (*R*)-**L1b-Y⁻** au cours de la catalyse a été cependant écartée. La polymérisation a en effet également lieu en l'absence du catalyseur à cette température et une conversion identique a été observée par rapport au test avec le catalyseur. Il a été déduit que le complexe ne participe pas significativement au cycle de polymérisation du styrène qui provient majoritairement d'une voie thermique.

A partir de ces tests, nous nous sommes intéressés à l'ordre d'addition des différents composants de la réaction selon les 2 voies A ou B, présentés à la Figure 40.

---

[16] (a) R. J. Schlott, J. C. Falk, K. W. Narducy, *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 4243. (b) M. Utsunomiya, R. Kuwano, M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 5608. (c) J. G. Taylor, N. Whittall, K. K. (M.) Hii, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3561. (d) J. Michaux, V. Terrasson, S. Marque, J. Wehbe, D. Prim, J.-M. Campagne, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2601. (e) C. Munro-Leighton, S. A. Delp, N. M. Alsop, E. D. Blue, T. B. Gunnoe, *Chem. Commun*, **2008**, 111. (f) A. G. M. Barrett, C. Brinkmann, M. R. Crimmin, M. S. Hill, P. Hunt, P. A. Procopiou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 12906. (g) C. Dal Zotto, J. Michaux, A. Zarate-Ruiz, E. Gayon, D. Virieux, J.-M. Campagne, G. Pieters, A. Gaucher, D. Prim, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, *696*, 296.

[17] (a) A. M. Kawaoka, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 6311 (b) S. B. Amin, S.-Y. Seo, T. J. Marks, *Organometallics*, **2008**, *27*, 2411.

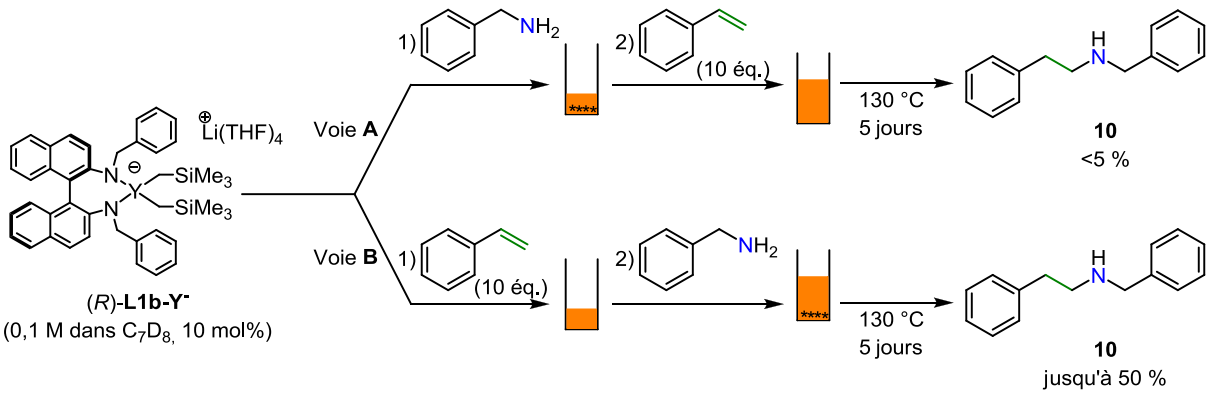


Figure 40 : Modification de la procédure de lancement des tests de catalyse

Pour la voie **A** : la solution de précatalyseur est d'abord ajoutée sur l'amine conduisant à l'apparition de la précipitation. Ensuite cette solution est transférée sur le styrène puis le milieu réactionnel est chauffé. Ceci correspond à la procédure usuelle, utilisée jusqu'à maintenant et qui conduit à une quantité de produit d'HA très faible.

Pour la voie **B** : la solution de précatalyseur est ajoutée en premier sur le styrène puis ce mélange et additionné sur l'amine, alors seulement une précipitation peut être observée. Non seulement le mélange du styrène et du précatalyseur reste parfaitement limpide et la précipitation n'apparaît qu'une fois l'amine présente, mais de plus, la quantité de produit d'HA *anti*-Markovnikov **10** formé a pu être considérablement améliorée allant jusqu'à une conversion de 50 % par rapport à la quantité d'amine introduite. Cette amélioration peut provenir d'un temps de contact à température ambiante moins long entre le précatalyseur et l'amine et ce résultat reste difficilement reproductible très probablement dû à la dégradation de l'espèce précatalytique.

Plusieurs expériences ont été entreprises pour tenter de comprendre les raisons de la dégradation du précatalyseur. En effet, il n'avait pas été envisagé qu'une amine primaire puisse conduire à la dégradation de l'espèce catalytique par comparaison avec les substrats d'hydroamination intramoléculaire pour lesquels la présence du groupement NH_2 ne semble pas perturber le système.

Plusieurs hypothèses ont été envisagées pour justifier la formation du précipité ; le solide obtenu étant totalement insoluble dans la majorité des solvants usuels (hexane,

benzène, toluène, Et_2O, THF, dichlorométhane), une structure multi-dimensionnelle[18] ou poly-chargée comme présentées en Figure 41 a été proposée.

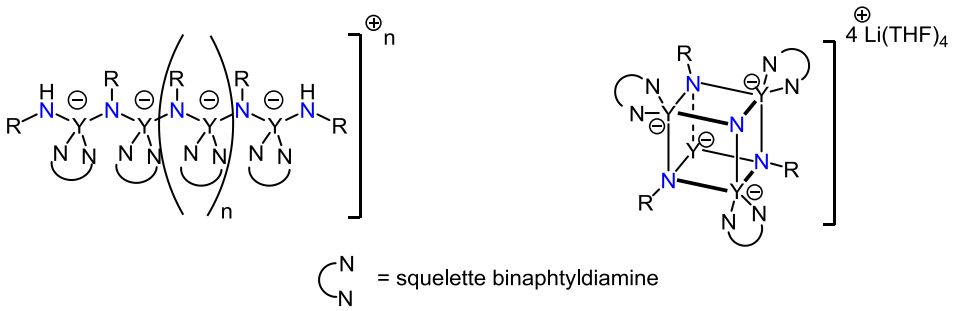


Figure 41 : Structures hypothétiques du précipité obtenu

Plusieurs tentatives d'analyses par RMN, spectrométrie de masse ou diffraction de rayons X sur poudres ont été mises en œuvre afin d'identifier le composé formé mais cela n'a pas permis d'aboutir à des résultats exploitables. Différentes techniques de cristallisation, notamment par diffusion lente de vapeur de l'amine primaire dans la solution de (*R*)-**L1b-Y**$^-$ ont été tentées sans parvenir à l'obtention de cristaux. L'identité du précipité n'a donc pas été déterminée.

IV) Influence de la structure de l'amine sur la réactivité du système catalytique

1. Comparaison des résultats obtenus suite à l'utilisation d'une amine primaire ou secondaire

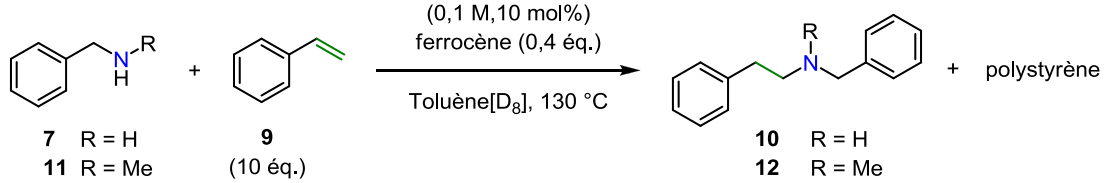
Afin de favoriser la réaction d'hydroamination au dépend de la réaction compétitive de dégradation du catalyseur, l'utilisation d'une amine plus nucléophile a été envisagée.

Notre choix s'est alors porté vers les amines secondaires. Dans un souci de comparaison des résultats, nous nous sommes tournés vers l'utilisation de la *N*-méthylbenzylamine, analogue méthylé du partenaire aminé précédent.

Du ferrocène, totalement inerte dans le milieu réactionnel, a été ajouté pour servir d'étalon interne lors des suivis RMN ^{1}H (*Tableau 10*).

[18] D. Cui, M. Nishiura, Z. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 959.

Tableau 10 : Comparaison de la réactivité entre une amine primaire et une amine secondaire



Entrée	Amine	Produit	Temps (h)	Rdt RMN en HA[a] (%)	Rdt RMN polymère[b] (%)	Observation
1	**7**	**10**	3	5	nd	Précipitation
2			10	16	nd	
3			120	51	58	
4	**11**	**12**	5	80	17	Aucune précipitation
5			18	95	39	

[a] Déterminé par rapport à la quantité d'amine introduite avec le ferrocène pour étalon interne.
[b] Déterminé par rapport à la quantité d'alcène introduite avec le ferrocène pour étalon interne.

La première différence qui a pu être observée (*Tableau 10*) lors de la comparaison entre ces deux amines est l'absence totale de précipitation dans le cas de l'utilisation de la *N*-méthylbenzylamine (entrées 4 et 5 vs 1,2 et 3). Il semblerait que seule la présence d'une amine primaire conduise à une précipitation en présence du précatalyseur. La formation du produit d'hydroamination *anti*-Markovnikov **12** a pu être observée conduisant à un rendement RMN en produit d'HA *quasi* quantitatif après seulement 18 heures de réaction.

Ce résultat confirme l'activité du complexe pour la réaction d'HA intermoléculaire tout en appuyant l'hypothèse de sa dégradation par la présence d'une amine primaire.

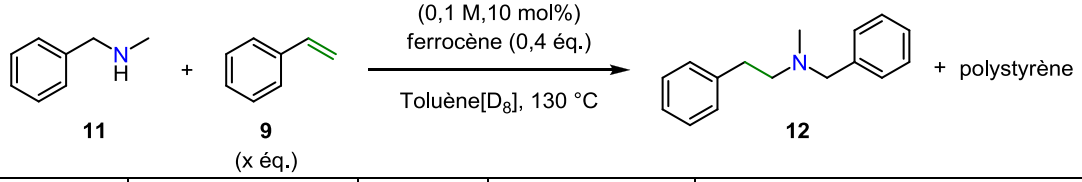
En conséquence, l'identité et le mécanisme de dégradation du précatalyseur en présence d'amines restent inconnus à ce jour et l'utilisation d'amines primaires a été écartée pour la suite de l'étude.

2. Optimisation de la quantité de styrène

La réaction entre la *N*-méthylbenzylamine et le styrène catalysée par le complexe (*R*)-**L1b-Y⁻** montre une activité particulièrement intéressante pour ce type de transformation. Mais l'important taux de polymérisation accompagnant la réaction rend l'extraction des produits ardue.

L'influence de la quantité de styrène introduite dans la réaction a été le premier paramètre étudié (*Tableau 11*).

Tableau 11 : Optimisation de la quantité de styrène utilisée



Entrée	Ratio Amine/styrène	Temps (h)	Rdt RMN en HA[a] (%)	Rdt RMN en polymère[b] (%)
1 2	1/10	5 18	80 95	- 39
3 4	1/2	5 48	60 95	- 20
5 6	1/1	5 88	38 91	- < 5

[a] Déterminé par rapport à la quantité d'amine introduite avec le ferrocène pour étalon interne.
[b] Déterminé par rapport à la quantité d'alcène introduite avec le ferrocène pour étalon interne.

La diminution de la quantité de styrène introduit dans la réaction conduit à une diminution de la vitesse de la réaction (Tableau 11, entrées 1, 3 et 5). En revanche il est bon de noter que la réaction peut être réalisée en présence de quantités équimolaires d'amine et de styrène (Tableau 11, entrées 5 et 6) ce qui constitue un résultat notable lors de l'utilisation de complexes de terres rares et montre la très bonne activité de notre système pour cette transformation.[8] De plus dans ces conditions, on peut également constater l'absence de formation de polystyrène. Cependant pour la suite de l'étude le ratio amine/oléfine de 1/2 apportant un bon compromis entre la quantité de polymère générée et le temps de réaction a été choisi (Tableau 11, entrées 2, 4 et 6).

3. Influence structurale amines secondaires sur l'activité catalytique du complexe (*R*)-L1b-Y⁻

Une fois les conditions réactionnelles établies, nous nous sommes intéressés à l'influence des variations structurales de l'amine secondaire employée sur le résultat de la réaction.

Plusieurs amines ont été envisagées (Figure 42).

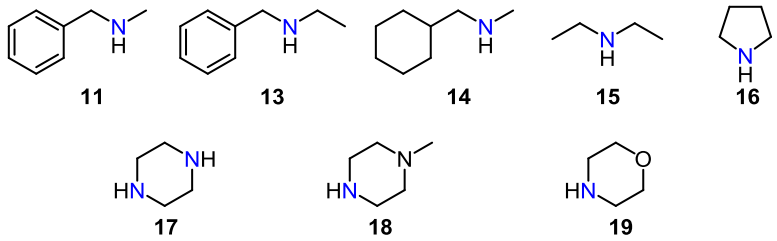


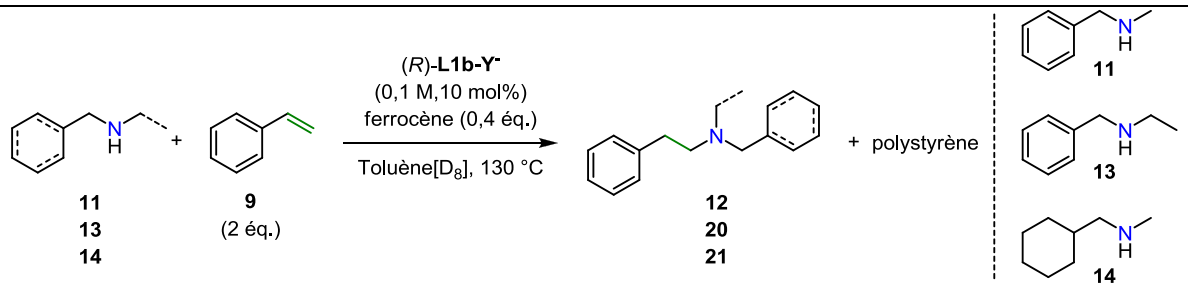
Figure 42 : Présentation des différentes amines utilisées au cours de cette étude

La *N*-éthylbenzylamine **13** et la *N*-methyl(1-cyclohexyl)methanamine **14** ont été choisies pour étudier l'influence stérique autour de l'azote ainsi que l'effet du cycle aromatique sur la réactivité. La diéthylamine **15** est l'équivalent de l'amine **13** sans l'effet du cycle aromatique et la pyrrolidine **16** est l'analogue cyclique de la diéthylamine. La pipérazine **17**, la *N*-méthylpipérazine **18** et la morpholine **19** ont été choisies pour évaluer l'effet de la présence d'un second hétéroélement sur la réactivité.

3.1. Comparaison des résultats entre les amines dérivées de la *N*-méthylbenzylamine

Les tests de catalyse entre le styrène et les amines **11**, **13** et **14** (*Tableau 12*) ont été conduits suivant la procédure adoptée lors de l'optimisation de la quantité de styrène.

Tableau 12 : Résultats obtenus avec les dérivés de la N-benzylamine



Entrée	Amine	Temps (h)	Rdt RMN en HA[a] (%)	Rdt RMN en polymère[b] (%)
1	**11**	5	60	-
2		48	95	20
3	**13**	120	0	53
4	**14**	5	27	-
5		48	63	21
6		240	97	33

[a] Déterminé par rapport à la quantité d'amine introduite avec le ferrocène pour étalon interne.
[b] Déterminé par rapport à la quantité d'alcène introduite avec le ferrocène pour étalon interne.

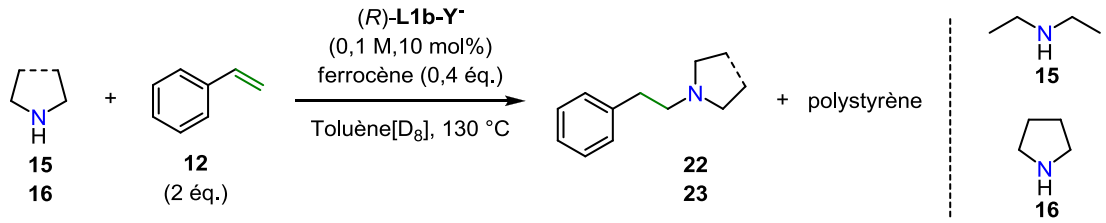
On observe une absence totale de réactivité lors de l'utilisation de la *N*-éthylbenzylamine **13** (Tableau 12, entrée 3) mettant en évidence l'importance cruciale de l'encombrement stérique de l'amine sur la réaction. On peut également voir que la présence du cycle aromatique n'est pas anodine et améliore la réactivité de l'amine (Tableau 12, entrée 1 vs 4).

En ce qui concerne la polymérisation du styrène, on peut voir que plus la réaction d'hydroamination est rapide moins le polystyrène se forme.

3.2. Comparaison des résultats entre la diéthylamine et la pyrrolidine.

Les catalyses de l'addition des amines **15** et **16** sur le styrène par le complexe (*R*)-**L1b-Y**$^-$ ont été menées comme précédemment (*Tableau 13*).

Tableau 13 : Résultats obtenus avec les dérivés de la diéthylamine



Entrée	Amine	Temps (h)	Rdt RMN en HA[a] (%)	Rdt RMN en polymère[b] (%)
1	**15**	120	0	58
2	**16**	24	38	13
3		48	49	18
4		120	58	28

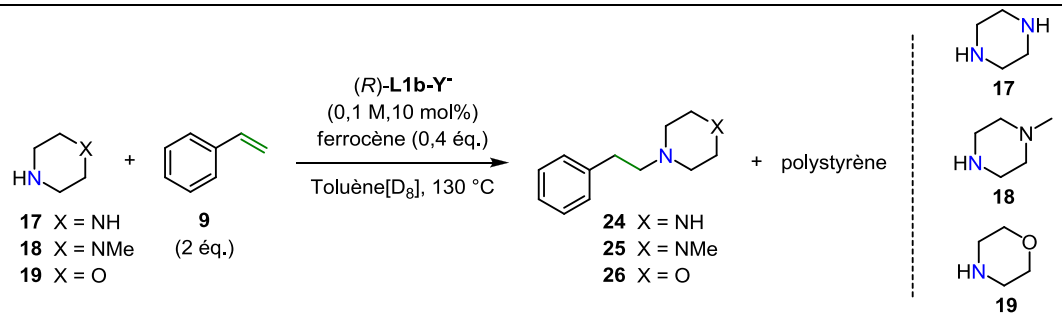
[a] Déterminé par rapport à la quantité d'amine introduite avec le ferrocène pour étalon interne.
[b] Déterminé par rapport à la quantité d'alcène introduite avec le ferrocène pour étalon interne.

La diéthylamine, qui possède deux chaînes latérales flexibles, ne conduit à aucune réactivité (*Tableau 13*, entrée 1). Cela confirme l'effet négatif d'un encombrement stérique de l'amine secondaire sur la formation du produit d'hydroamination. L'activité est restaurée lors de l'utilisation de la pyrrolidine (entrée 1 vs 2) pour laquelle la structure cyclique apporte une rigidité supplémentaire. Malgré tout, la pyrrolidine conduit à de moins bons résultats que ceux apportés par la *N*-méthylbenzylamine **11** ou par l'amine totalement aliphatique **14** (*Tableau 13*, entrée 3 vs Tableau 12, entrées 2 (48 h, 95 %) et 5 (48 h, 63 %)).

3.3. Comparaison des résultats pour les amines comportant plusieurs hétéroéléments.

Les tests catalytiques conduits avec la pipérazine **17**, la N-méthylpipérazine **18** et la morpholine **19** ont été réalisés selon le même mode opératoire que pour les amines précédentes (*Tableau 14*).

Tableau 14 : Résultats obtenus avec les dérivés de la pipérazine



Entrée	Amine	Temps (h)	Rdt RMN en HA[a] (%)	Rdt RMN polymère[b] (%)
1	**17**	24	44	6
2		96	63	20
3	**18**	2,5	63	-
4		5	92	< 5
5	**19**	24	46	-
6		96	63	11

[a] Déterminé par rapport à la quantité d'amine introduite avec le ferrocène pour étalon interne.
[b] Déterminé par rapport à la quantité d'alcène introduite avec le ferrocène pour étalon interne.

La formation d'un milieu hétérogène a été observée lors de l'utilisation de la pipérazine **17** et de la morpholine **19**. Mais l'obtention des produits d'HA attendus (*Tableau 14*) montrent que ces amines n'empoisonnent pas totalement le catalyseur par leur structure polydentes qui pourraient jouer le rôle de ponds entre plusieurs centres métalliques.[19] D'autre part la pipérazine **17** n'a conduit qu'à la formation du produit de monohydroamination, ce qui est notable surtout en présence d'un excès de styrène.[20]

L'observation d'un précipité avec la pipérazine et la morpholine peut s'expliquer par la formation de ponts par les substrats entre différents centres métalliques. Ceci peut également justifier la plus faible réactivité de ces deux composés par rapport à la *N*-méthylpipérazine **18** (*Tableau 14*, entrées 2 et 6 vs 3) pour laquelle le milieu est resté homogène. On peut également mettre en évidence que c'est avec la *N*-méthylpipérazine **18**

[19] M. Beller, H. Trauthwein. M. Eichberger, C. Breindl. T. E. Müller, A. Zapf, *J. Organomet. Chem.*, **1998**, *566*, 277
[20] L. Fadini, A. Togni, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 2555.

que la meilleure activité du système catalytique est obtenue dans le cas de la réaction avec du styrène.

V) Influences stériques et électroniques de substituants du noyau aromatique du styrène

Après avoir étudié l'influence de variation structurale sur l'amine, les travaux ont été orientés vers l'étude de l'influence d'une substitution du second partenaire de cette réaction, à savoir le styrène.

Trois groupements ont été sélectionnés pour substituer le noyau aromatique :

- Le groupement méthyle, possédant un faible effet stérique comme électronique
- Le groupement méthoxy, possédant un fort effet mésomère donneur et un fort caractère coordinant
- Le groupement chloro, possédant un effet inductif attracteur ainsi qu'un caractère coordinant modéré

Pour cette étude, deux amines secondaires différentes ont été conservées : la *N*-méthylbenzylamine **11** qui a conduit à d'excellents résultats dans la réaction d'HA avec le styrène et la pyrrolidine **16** qui, à l'opposé, s'est révélée être l'un des partenaires les moins réactifs testés.

1. Impact des substituants Me-, MeO- et Cl- lors de la réaction avec la *N*-méthylbenzylamine

Afin de mettre en évidence l'influence des différentes substitutions, chaque milieu réactionnel a été analysé après 5 heures de réaction (Schéma 82).

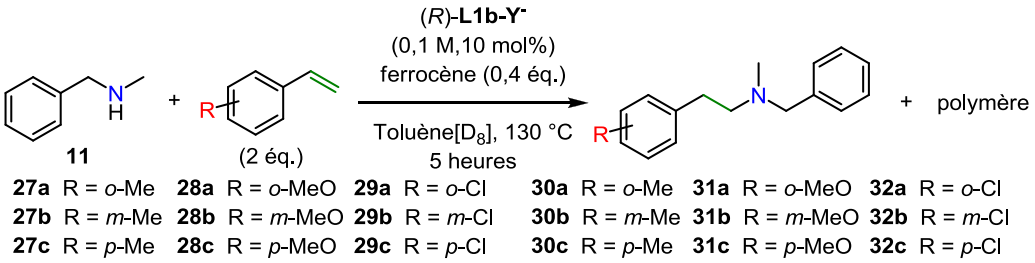
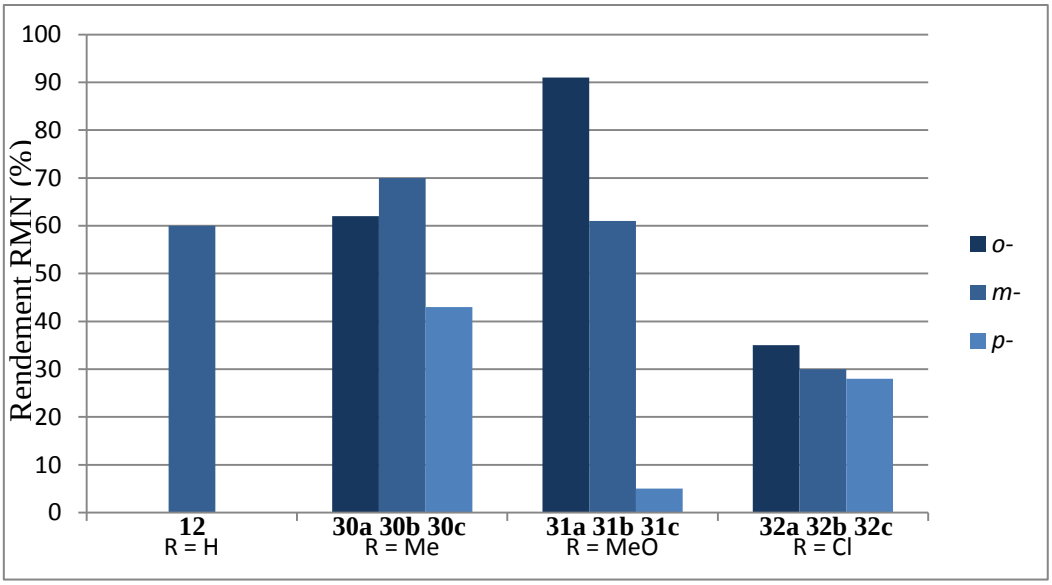


Schéma 82 : Présentation de la réaction avec les différents dérivés du styrène utilisés



Histogramme 1 : Rendement RMN ^{1}H en produit obtenu après 5 heures de réaction entre la benzylamine et différents styrènes (2 éq.) à 130 °C avec 10 mol% de complexe (R)-L1b-Y

Les résultats ont été synthétisés dans l'Histogramme 1. Il se dégage une tendance montrant qu'une substitution du cycle aromatique en position *ortho* participe à augmenter l'activité de la réaction tandis qu'une substitution en *para* nuit à l'activité du système. Ce phénomène est d'autant plus visible que le groupement substituant le cycle est fortement coordinant. Il est ainsi possible d'observer un rendement RMN de 91 % pour le produit **31a** (*o*-MeO) après 5 heures de réaction contre 61 % pour le produit **31b** (*m*-MeO) et seulement 5 % pour **31c** (*p*-MeO). Cette observation peut être expliquée par une assistance d'un substituant en *ortho* pour l'approche de l'oléfine à proximité du centre métallique tandis qu'à l'inverse une substitution en *para* ralenti la réaction par la coordination du centre métallique à l'opposé de la double liaison. Ces résultats permettent de compléter la compréhension de l'influence des substituants du noyau aromatique du styrène sur la réaction.[8]

En faisant exception des composés *para* substitués, on peut également voir que, dans le cas de la *N*-méthylbenzylamine, les dérivés du méthylstyrène **27** et du méthoxystyrène **28** apportent de meilleurs résultats que leur analogue chloré **29**, avec respectivement 62, 70 % (*o*-, *m*-Me) et 91, 61 % (*o*-, *m*-MeO) contre 35 et 30 % de rendement (*o*-,*m*-Cl).

Lors de l'utilisation du *méta*-méthylstyrène **27b** et du *méta*-méthoxystyrène **28b** la formation d'un second produit a été observée. Ces produits secondaires (**33a** et **34a**) ont pu être isolés et identifiés (Figure 43).

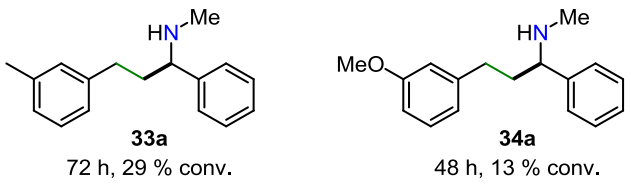


Figure 43 : Produits d'hydroaminoalkylation obtenus

Ils proviennent d'une réaction d'hydroaminoalkylation[21] (HAA) entre le CH_2 de la *N*-méthylbenzylamine et l'oléfine du dérivé styrénique suivant une addition de régiosélectivité *anti*-Markovnikov. La formation de ce type de produit n'a été observée que pour ces deux oléfines. Cette réactivité sera explorée plus en détail dans la suite de ce chapitre.

2. Impact des substituants Me-, MeO- et Cl- lors d'une réaction avec la pyrrolidine

De manière identique aux tests réalisés avec la *N*-méthylbenzylamine, la réactivité des différents dérivés du styrène a été étudiée avec la pyrrolidine (Schéma 83).

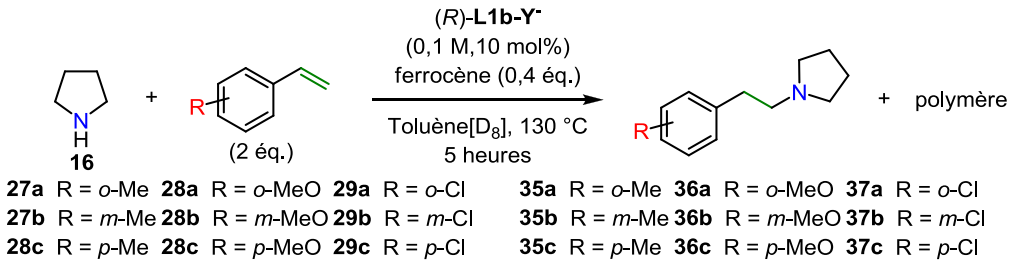
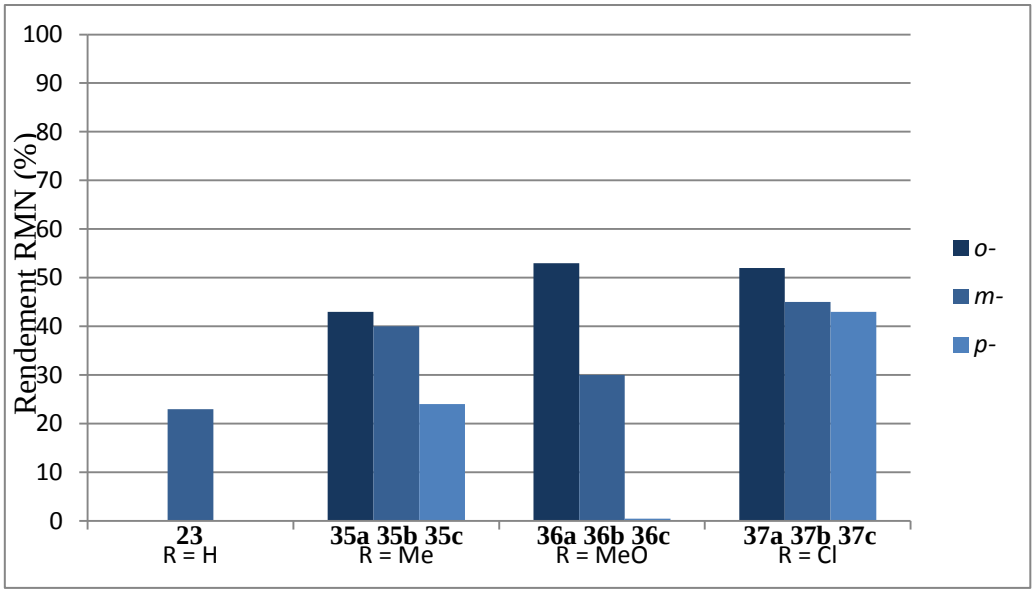


Schéma 83 : Présentation de la réaction entre la pyrrolidine et les dérivés du styrène

[21] E. Chong, J. W. Brandt, L. L. Schafer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 10898.



Histogramme 2 : Rendement RMN ^{1}H en produit obtenu après 5 heures de réaction entre la pyrrolidine et différents styrènes (2 éq.) à 130 °C avec 10 mol% de complexe (R)-L1b-Y

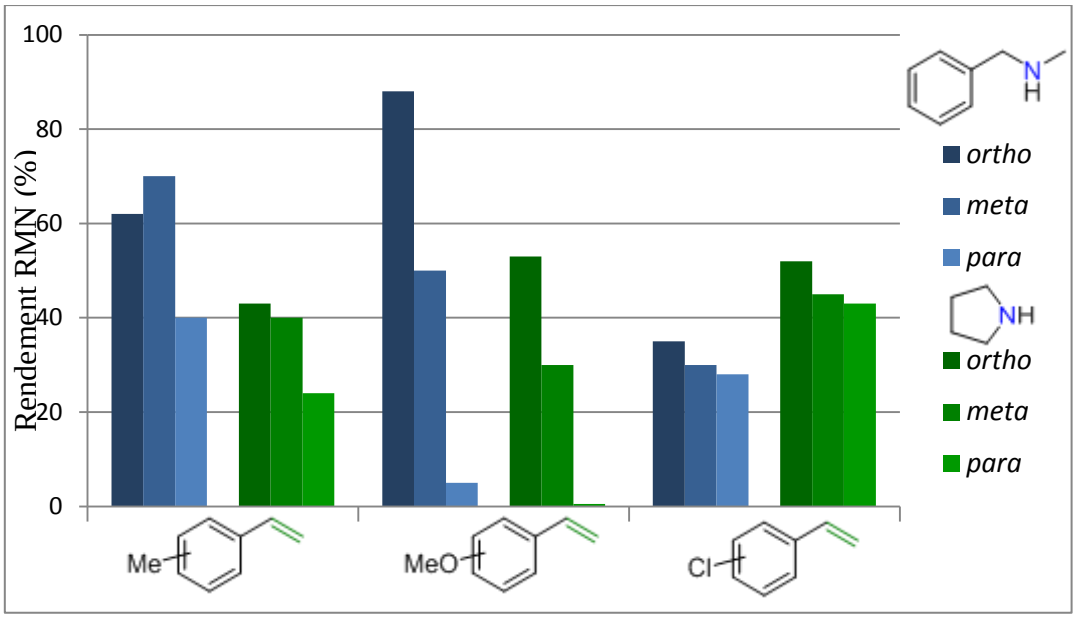
L'utilisation de la pyrrolidine comme partenaire aminé conduit aux mêmes tendances que celles observées pour la *N*-méthylbenzylamine, à savoir qu'une meilleure activité est obtenue dans le cas d'une substitution du cycle aromatique en *ortho*, tandis qu'une substitution en *para* du cycle conduit à une chute de l'activité. Cette différence de réactivité est d'autant plus visible avec le groupement méthoxy qui possède un caractère coordinant important. Pour les dérivés de vinylanisole, on a ainsi obtenu 53, 30 et 0 % de rendement pour les substitutions respectives *ortho*, *méta* et *para*. Ce résultat met en évidence qu'il est impossible de tenir compte uniquement d'un effet électronique des groupements substituants l'influence électronique d'un groupement méthoxy en position *ortho*- ou *para*- étant sensiblement similaire vis-à-vis de l'alcène du styrène.

En revanche la pyrrolidine s'avère être un meilleur partenaire réactionnel pour les dérivés de chlorostyrène **29** que pour les dérivés de méthylstyrène **27** et de méthoxystyrène **28**, avec par exemple pour une substitution en position *méta* un rendement RMN de 45 % pour le *m*-chlorostyrène **37b** contre respectivement 40 et 30 % pour le *m*-méthylstyrène **35b** et le *m*-méthoxystyrène **36b**.

3. Comparaison des réactivités entre la *N*-méthylbenzylamine et la pyrrolidine.

Au cours des résultats précédents, les effets de la substitution du noyau aromatique du styrène par trois types de groupements différents ont pu être mis en évidence, mais en comparant les résultats obtenus entre les deux amines une certaine chimiosélectivité des couples amine-oléfine se dégage (Histogramme 3). Il est bon de noter que dans chaque cas

aucune trace significative (>5 %) d'oligomère du styrène a pu être observée après les 5 heures de réaction.



Histogramme 3 : Rendement RMN ^{1}H en produit obtenu après 5 heures de réaction à 130 °C avec 10 mol% de complexe (R)-L1b-Y

En effet, en prenant l'exemple d'une substitution en position *méta* on peut constater que la *N*-méthylbenzylamine **11** apporte de meilleurs résultats que la pyrrolidine **16** pour les dérivés du méthylstyrène **27b** et du méthoxystyrène **28b** avec respectivement (Histogramme 1) 70 (**30b**) et 61 % (**31b**) de rendement contre 40 (**35b**) et 30 % (**36b**) (Histogramme 2). A l'inverse la *N*-méthylbenzylamine est moins efficace que la pyrrolidine pour les dérivés du chlorostyrène (Histogramme 1 de 28 à 35 % de rendement pour les produits **32** contre Histogramme 2 de 43 à 52 % pour les produits **37**).

Cette observation a également pu être faite entre le 2-vinylnaphthalène et le 9-vinylanthracène, mais ces deux oléfines réagissant sensiblement moins vite que les précédentes, les suivis ont été réalisés après 48 heures de réaction (Schéma 84).

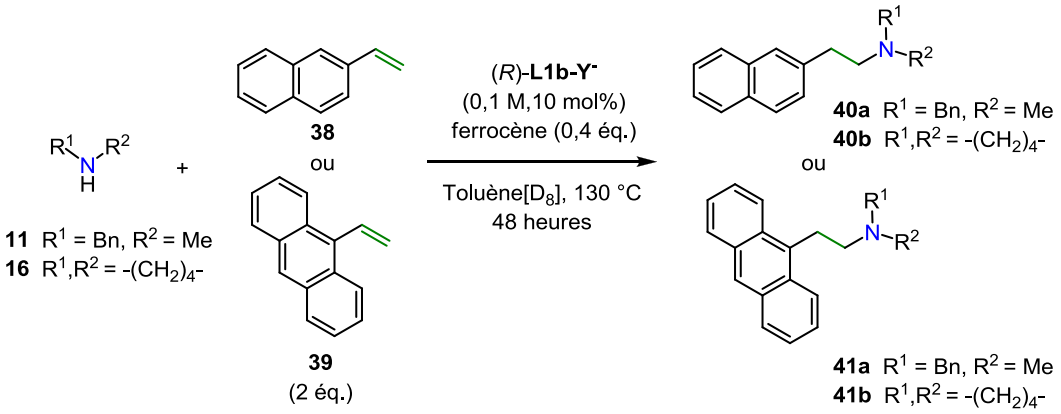
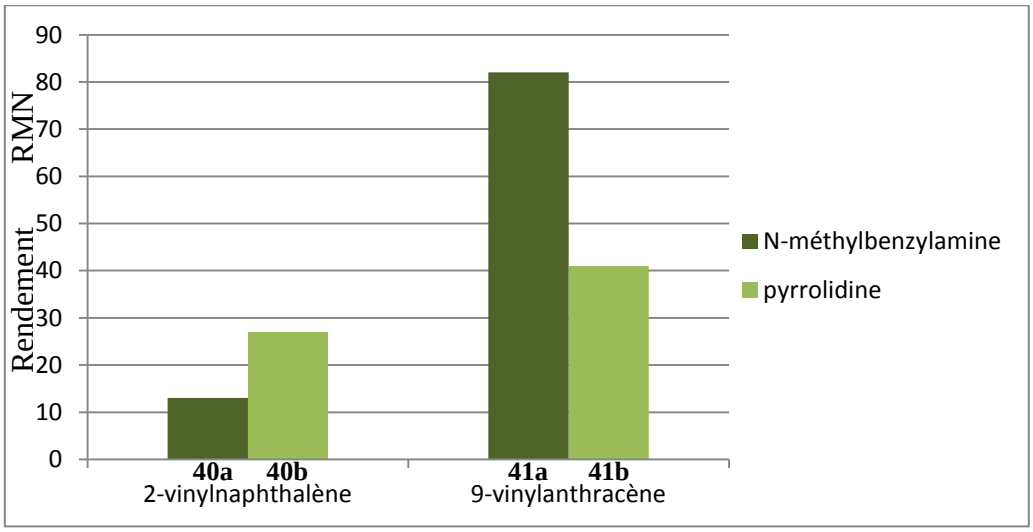


Schéma 84 : Présentation de la réaction réalisée sur du vinylnaphthalène ou sur du vinylanthracène



Histogramme 4 : Rendement RMN ^{1}H en produit obtenu après 48 heures de réaction à 130 °C avec 10 mol% de complexe (R)-L1b-Y

On pourrait déduire de l'Histogramme 4 que le 2-vinylnaphthalène **38** montre une moins bonne activité d'hydroamination que le 9-vinylanthracène **39**. Mais cette différence peut également provenir du fait que dans le cas du 2-vinylnaphthalène **38** une importante quantité de oligomère est formée (24 h, ~70 %) alors que lors de la réaction d'hydroamination réalisée avec le 9-vinylanthracène **39** aucune formation de oligomère n'a été observée.

Mais cela ne perturbe pas la comparaison des vitesses d'hydroamination relatives de chaque substrat en fonction de l'amine utilisée. Dans le cas du 2-vinylnaphthalène **38** on peut voir que le produit **40a** formé avec la *N*-méthylbenzylamine est obtenu en plus faible quantité (13 %) que le produit **40b** (27 %) généré à partir de la pyrrolidine. A l'inverse lors de l'utilisation du 9-vinylanthracène **39** le produit **41a** montre une vitesse de formation plus importante que le **41b** (82 % après 48 h pour **41a** contre 41 % pour **41b**).

Aucune rationalisation claire du comportement du catalyseur en fonction de l'amine et de l'oléfine utilisée n'a pu être déterminée à l'heure actuelle à partir de ces résultats.

4. Etude de la réaction d'hydroaminoalkylation catalysée par des complexes d'yttrium

4.1. Présentation de la réaction hydroaminoalkylation.

La réaction d'hydroaminoalkylation[22] (HAA) utilise de la présence d'un atome d'azote comme groupement directeur pour faire réagir une liaison C-H située en alpha de ce dernier, en passant par l'intermédiaire **IV** (Schéma 85).

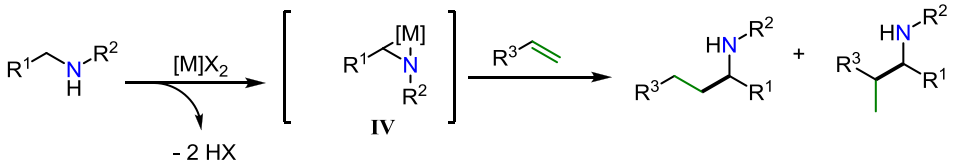


Schéma 85 : Présentation de l'intermédiaire métalla-aziridine supposé lors de réaction d'HAA

Cette réaction, totalement inédite avec des catalyseurs de terres rares, dispose des mêmes intérêts synthétiques que la réaction d'hydroamination en permettant de générer en une seule étape un composé aminé chiral sans libération de sous-produits. A ce titre elle se présente comme une voie intéressante de valorisation supplémentaire du système catalytique utilisé.

Cette réactivité a été très majoritairement observée et étudiée avec les métaux des groupes 4 et 5[23], dans une plus commune mesure on peut également trouver des travaux avec de l'indium[24] ou encore du ruthénium et de l'iridium[25] mais aucun travail ne fait état de l'utilisation de métaux du groupe 3.

Le groupe de Schafer[26] rapporte par exemple l'utilisation du complexe de tantale (Schéma 86) comme catalyseur de la réaction d'hydroaminoalkylation avec des alcènes non activés.

---

[22] W. A. Nugent, D. W. Ovenall, S. J. Holmes, *Organometallics*, **1983**, *2*, 161. (b) J. M. P. Lauzon, L. L. Schafer, *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 11539.
[23] (a) E. Chong, L. L. Schafer, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 6002. (b) P. W. Roesky, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 4892.
[24] (a) R. Kubiak, I. Prochonow, S. Doye, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 1153. (b) R. Kubiak, I. Prochonow, S. Doye, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 2626.
[25] (a) D. C. Schmitt, J. Lee, A.-M. R. Dechert-Schmitt, E. Yamaguchi, M. J. Krische, *Chem. Commun*, **2013**, *49*, 6096. (b) S. Pan, K. Endo, T. Shibata, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 4692.
[26] P. R. Payne, P. Garcia, P. Eisenberger, J. C.-H. Yim, L. L. Schafer, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2182.

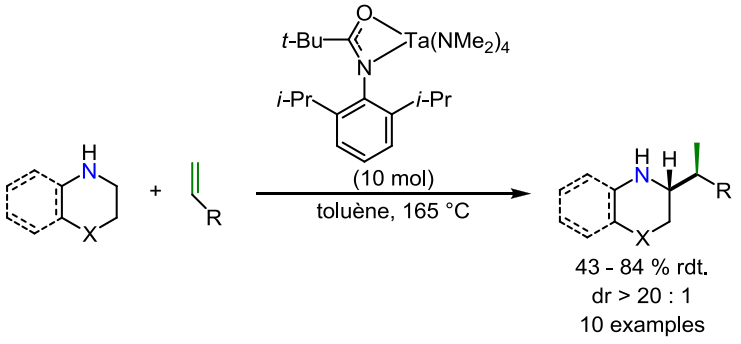


Schéma 86 : Exemple de complexe permettant d'effectuer une réaction d'HAA

Ce complexe possède une activité assez remarquable pour cette transformation car il permet d'effectuer la réaction avec des amines qui ne sont pas nécessairement aromatiques ou benzyliques, lesquelles sont connues pour être plus réactives.[21, 25]

Hultzsch[27] et *al*. montrent que des complexes binaphtolates chiraux de tantale ou de niobium sont capables de promouvoir la réaction d'HAA de manière énantiosélective, dont un exemple entre la *N*-méthylaniline et l'octène est présenté au Schéma 87.

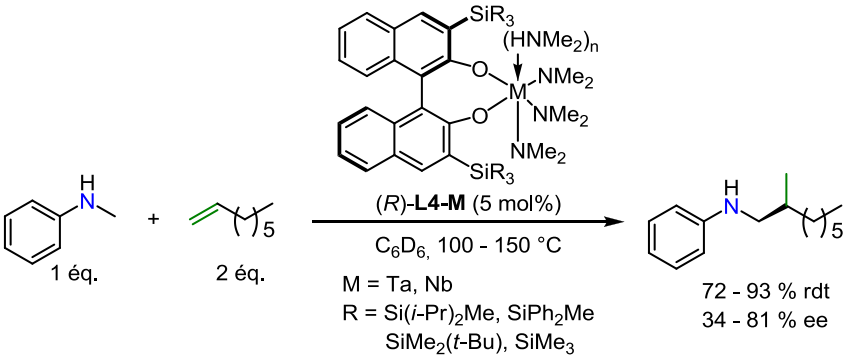


Schéma 87 : Complexe chiral développé pour réaliser des réactions d'HAA asymétrique

Les complexes (*R*)-**L4-M** (M = Ta, Nb) sont les seuls, avec ceux développés par le groupe de Zi,[28] à avoir été rapportés comme précatalyseurs énantiosélectifs pour cette réaction.

D'un point de vue mécanistique il est communément admis[29] pour les métaux des groupes IV et V que la réaction passe par un intermédiaire de type metallaaziridine (Schéma 88). L'activation du catalyseur par deux molécules de substrat permet de conduire à l'intermédiaire diamido **I-0**. Ce dernier est en équilibre avec l'intermédiaire metallaaziridine

[27] (a) A. L. Reznicheko, T. J. Emge, S. Audörsch, E. G. Klauber, K. C. Hultzsch, B. Schmidt, *Organometallics*, **2011**, *30*, 921. (b) A. L. Reznicheko, K. C. Hultzsch, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 3300.
[28] G. Zi, F. Zhang, H. Song, *Chem. Commun*, **2010**, *46*, 6296.
[29] (a) J. A. Bexrud, P. Eisenberger, D. C. Leitch, P. R. Payne, L. L. Schafer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 2116.

I-1 obtenu par une réaction de déprotonation intramoléculaire de **I-0**. L'intermédiaire **I-1** peut subir l'insertion d'une oléfine pour former **I-2** par expansion de cycle. La régiosélectivité de cette étape d'insertion détermine la structure du produit final qui peut être soit ramifié (**I-2**, Markovnikov) soit linéaire (**I-2'**, *anti*-Markovnikov). Le produit final peut alors être libéré suite à deux réactions de protonolyse successives.

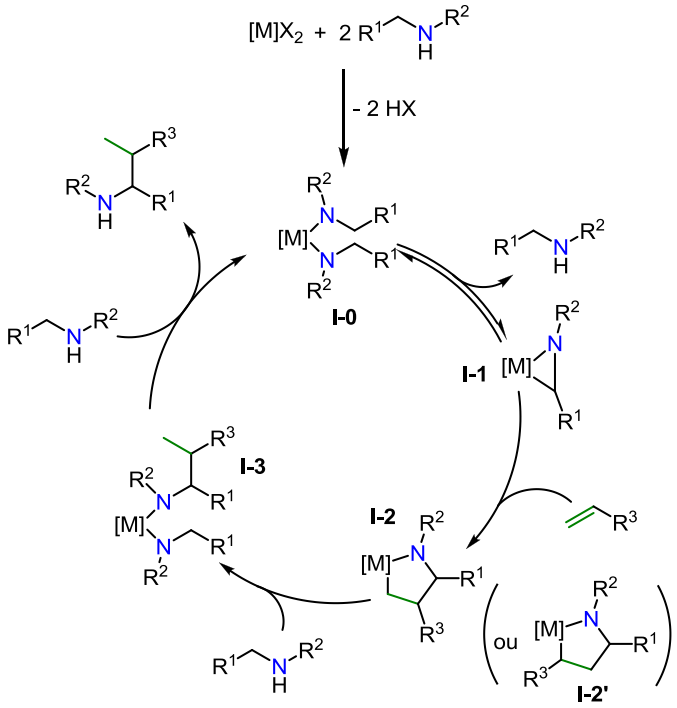


Schéma 88 : Cycle catalytique proposé pour la formation de produits d'HAA

Ce type de réactivité n'ayant jamais été observé avec un catalyseur basé sur un métal du groupe 3, il semblait intéressant de l'étudier avec des complexes d'yttrium.

4.2. Résultats

A ce titre il peut être intéressant d'étudier la capacité des complexes chiraux binaphtyldiamido-yttrium à promouvoir cette réaction, qui a pu être initialement observée entre la N-méthylbenzylamine et le *méta*-méthylstyrène.

Quatre partenaires aminés ont été sélectionnés pour cette étude (Figure 44).

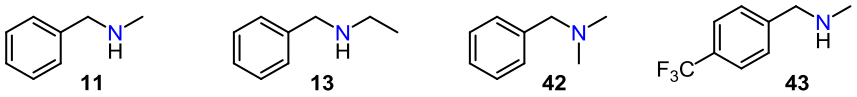


Figure 44 : Présentation de la structure des amines utilisées pour cette étude

La *N*-méthylbenzylamine **11** constitue le substrat de référence. La *N*-éthylbenzylamine **13** est l'équivalent de l'amine précédente mais comportant un azote plus encombré et pour

laquelle il a été montré qu'elle ne réagit pas en réaction d'HA. La *N*,*N*-diméthylbenzylamine **42** permettra d'étudier l'importance du proton de l'azote et enfin la *N*-méthyl-(4-trifluorométhyl)benzylamine **43** a été choisie pour voir l'influence de l'acidité des protons du groupement CH_2 dans la réaction.

D'après le mécanisme proposé pour les métaux des groupes IV et V, seuls les complexes ates tel que (*R*)-**L1-Y**$^-$ (Figure 45), possédant deux chaînes alkyle, devraient permettre de réaliser la réaction alors que le complexe neutre comme (*R*)-**L1b-Y**, possédant une seule chaîne alkyle, devrait être inactif.

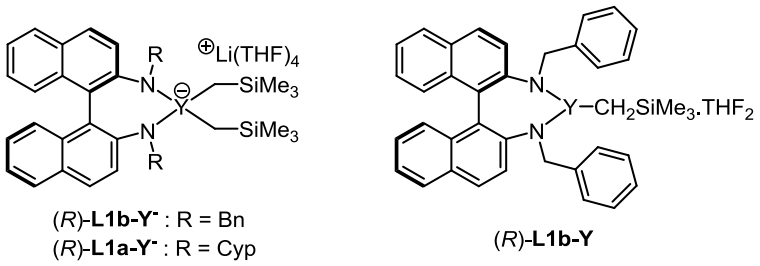
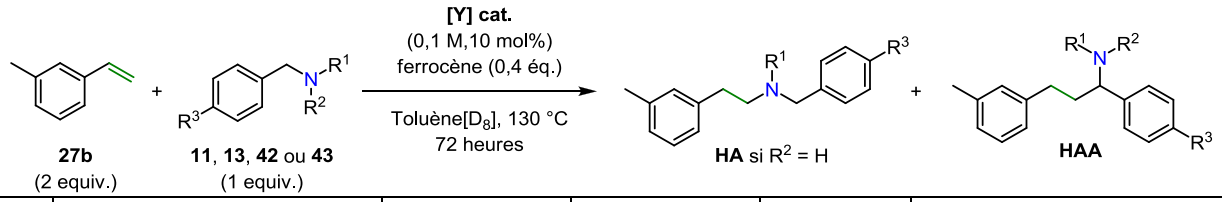
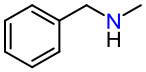
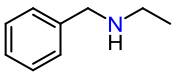
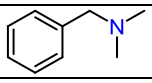
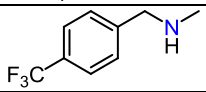


Figure 45 : Présentation des deux catalyseurs ate et neutre comparés dans cette étude

Les tests ont été conduits entres les différentes amines en présence des deux complexes en utilisant l'oléfine ayant permis d'observer cette réactivité lors des tests d'HA : le *méta*-méthylstyrène comme oléfine de référence (*Tableau 15*).

Tableau 15 : Résultat obtenus au cours de cette étude de la réaction d'HAA promue par des complexes d'yttrium



Entrée	Substrat	Produit HA	Produit HAA	Température (°C)	Complexe	Rendements RMN (%) HA[a]	HAA[a]	Polymère[b]
1	**11** 	**30b**	**33a**	130[c]	(*R*)-L1b-Y⁻	65	16[d]	-
2				130	(*R*)-L1b-Y⁻	74	26	3
3				150	(*R*)-L1b-Y⁻	73	29[d]	14
4				110	(*R*)-L1b-Y⁻	74	6[d]	-
5				130	(*R*)-L1a-Y⁻	81	20	-
6				130	(*R*)-L1b-Y	78	0	19
7	**13** 	**44**	**33b**	130	(*R*)-L1b-Y⁻	0	52	21
8				150	(*R*)-L1b-Y⁻	0	48	35
9				130	(*R*)-L1a-Y⁻	0	46	25
10	**42** 	-	**33c**	130	(*R*)-L1b-Y⁻	-	0	95 (3 h)
11	**43** 	**45**	**33d**	130	(*R*)-L1b-Y⁻	0	0	93

[a] Déterminé par rapport à la quantité d'amine introduite avec le ferrocène pour étalon interne. [b] Déterminé par rapport à la quantité d'alcène introduite avec le ferrocène pour étalon interne. Certaines sommes de rendement sont suppérieures à 100 % suite aux erreurs expérimentales de mesure. [c] 1 équivalent d'oléfine. [d] 0 % ee

D'après les résultats rapportés dans le Tableau 15 on peut voir qu'utiliser un mélange stœchiométrique amine/oléfine pour la réaction ralenti la formation du produit d'HA comme celle du produit d'HAA (entrée 1) ce qui concorde avec ce qui avait déjà été observé ; d'autre part le produit formé par la réaction d'HAA ne possède pas d'enrichissement énantiomérique. Une augmentation de la température de la réaction à 150 °C n'a visiblement aucune influence sur ce résultat (entrée 2 vs 3) tandis qu'une diminution de 20 °C contribue à défavoriser fortement la quantité de produit d'HAA **33a** formée, passant de 29 à 6 % (entrée 4), sans améliorer l'énantiosélectivité. La modification du ligand, avec le remplacement de la chaîne benzyle pour un groupement cyclopentyle, améliore la quantité de produit d'HA **30b** obtenue au détriment du composé **33a** (HA/HAA : 81/20, entrée 5). L'utilisation du complexe neutre (*R*)-**L1b-Y** permet d'obtenir une sélectivité parfaite dans le produit d'HA **30b** (entrée 6). Cela peut confirmer l'hypothèse mécanistique du passage par une espèce yttrium aziridine issue d'une double déprotonation à la fois de l'amine et du CH_2 en *alpha* de l'azote dans le cas de l'utilisation du complexe ate, ce que n'est pas capable de faire le complexe mono-alkyle (*R*)-**L1b-Y**. Une bonne réactivité vers la formation du produit d'HAA **33b** (52 %) a été obtenue suite à l'utilisation de la *N*-éthylbenzylamine **13** (entrée 7). Ce substrat avait été montré comme étant inactif en réaction d'hydroamination intermoléculaire sur le styrène,

probablement dû à l'encombrement stérique de l'azote. Dans le cas présent, ce même encombrement ne semble pas bloquer la réaction d'HAA. D'autre part une élévation de la température ou le changement du complexe pour (*R*)-**L1a-Y**$^-$ n'affecte pas significativement la réaction (entrées 8 et 9) les quantités de produit d'HAA **33b** étant mesurée à respectivement 48 et 46 %. L'utilisation de la diméthylbenzylamine **42**, ne pouvant pas donner de réaction d'hydroamination, n'offre pas plus de réactivité en réaction d'hydroaminoalkylation. Ceci appuie l'hypothèse du passage par un intermédiaire yttrium métallaaziridine afin de réaliser la réaction, ce dernier ne pouvant pas se faire avec ce substrat. Enfin seule la formation d'oligomères a pu être observée suite à l'utilisation de l'amine **43** dont la présence du groupement trifluorométhyle semble empêcher la réaction (entrée 11), sans que ce résultat puisse être clairement expliqué.

Aucun des produits obtenus sur à la réaction avec la *N*-méthylbenzylamine n'a montré d'excès énantiomérique et ce quelque soit le catalyseur employé. L'absence totale d'induction, même faible n'a pas encore été justifiée à ce jour.

4.3. Conclusion sur l'étude succincte de la réaction d'HAA

Cette étude a permis de révéler le premier complexe de métal du groupe 3 actif en réaction d'hydroaminoalkylation. Ce dernier a permis d'observer des sélectivités modestes à excellentes par rapport à la réaction compétitive d'hydroamination, suite à la catalyse de la *C*-addition de benzylamines secondaires *N*-substituées sur le *méta*-méthylstyrène et le *méta*-méthoxystyrène.

5. Réactivité des vinylarènes disubstitués pour une application en catalyse asymétrique

Bien que les dérivés du styrène utilisés jusqu'à présent apportent de bons résultats dans la réaction d'HA intermoléculaire avec l'obtention de produits de régioséléctivité totalement *anti*-Markovnikov, la structure des produits obtenus ne permettait pas l'étude de la réaction en version asymétrique. A ce titre, la substitution de la double liaison du styrène pourrait permettre d'obtenir des produits possédant un centre stréréogène et ainsi étudier l'énantio-induction apportée par les complexes chiraux utilisés.

Les vinylarènes (**47** – **51**) exposés dans la Figure 46 ont été testées dans la réaction d'HA intermoléculaire avec la *N*-méthylbenzylamine et la pyrrolidine (Schéma 89) afin de développer une version asymétrique.

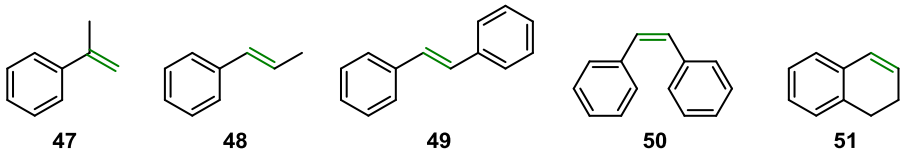


Figure 46 : Présentation des oléfines disubstituées, dérivées du styrène, utilisées

Ces derniers ont été introduits à la place du styrène dans les tests de catalyse en utilisant les conditions opératoires précédemment mises au point (Schéma 89).

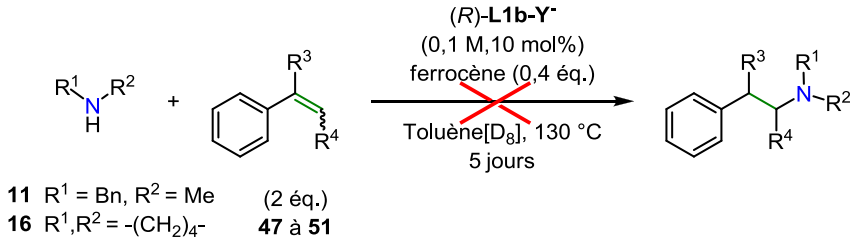


Schéma 89 : Absence de réactivité avec les oléfines disubstituées utilisées

Mais dans les conditions réactionnelles employées, aucune modification des spectres RMN ^{1}H n'a pu être observée même après 5 jours de réaction et ce, quelque soit l'oléfine utilisée. Ce résultat montre que le système catalytique semble être limité aux dérivés du styrène non substitué sur la double liaison.

VI) Réactivité de la vinylpyridine dans la réaction d'hydroamination intermoléculaire

Comme il a été présenté au cours des parties V.1. et V.2., une substitution du cycle aromatique du styrène en position *ortho* est apparue être bénéfique pour la transformation recherchée. Cet effet s'est montré d'autant plus important lorsque la substitution était faite par un groupement coordinant comme un substituant méthoxy. A partir de ces résultats, l'utilisation de la 2-vinylpyridine comme partenaire oléfinique a été envisagée.

Ce substrat a été relativement peu étudié en catalyse d'HA à cause de sa capacité à désactiver ou dégrader l'espèce catalytique.[8] Quelques travaux rapportent l'addition d'amines sur la vinylpyridine, mais la réaction manque souvent de sélectivité entre les produits linéaires ou ramifiés[30] ou la formation de sous-produits issus de β-H élimination.[16b, 31] Les seuls systèmes catalytiques offrant la formation d'un seul produit d'HA manquent de réactivité.[32]

[30] (a) L. Routaboul, C. Buch, H. Klein, R. Jackstell, M. Beller, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 7401. (b) M. R. Maurya, A. Arya, U. Kumar, A. Kumar, F. Avecilla, J. Costa Pessoa, *Dalton Trans.*, **2009**, 9555.

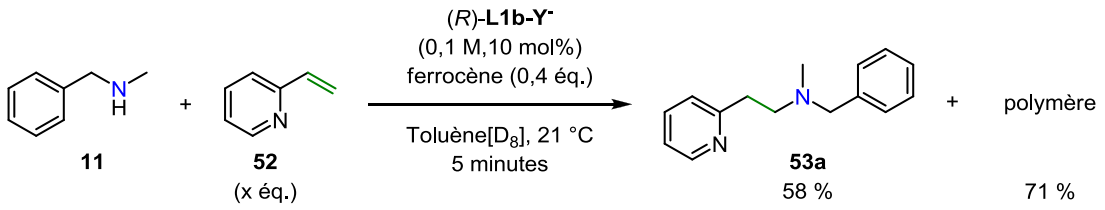


Schéma 90 : Réactivité de la 2-vinylpyridine

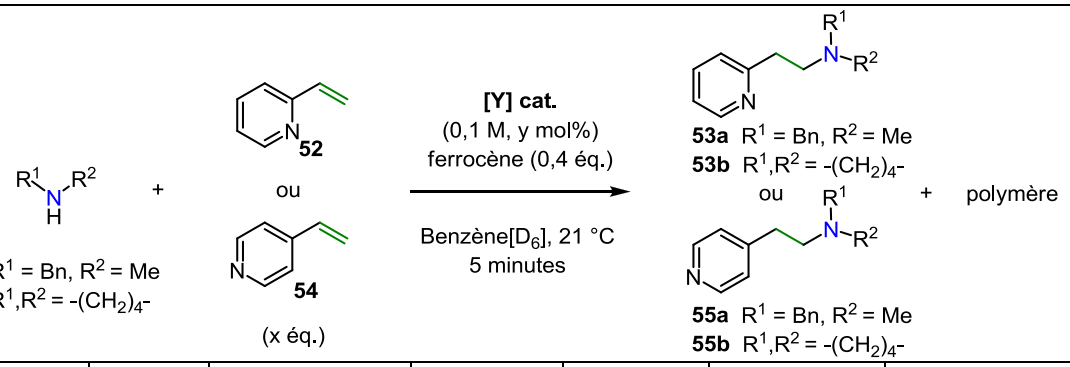
Un contrôle RMN ^{1}H du milieu réactionnel, en début de réaction menée à température ambiante, a révélé la présence de 58 % de produit d'hydroamination **53** et une conversion complète de la 2-vinylpyridine **52**, soit 71 % de d'oligomérisation. La quantité d'oligomère est estimée par différence avec la quantité de produit d'HA formé et la quantité d'oléfine restante en utilisant le ferrocène comme étalon interne, car une partie de l'oligomère n'est pas soluble dans le milieu et précipite. Marks[8] et al. avaient déjà observé la formation d'un précipité lors de l'utilisation de vinylpyridine mais ils avaient attribué ce dernier à une dégradation de l'espèce catalytique. Ceci montre que non seulement le complexe est un précatalyseur particulièrement efficace pour cette réaction d'hydroamination, mais aussi que le système est un très bon catalyseur pour la polymérisation de la 2-vinylpyridine. Une optimisation des conditions réactionnelles a été conduite afin de tirer le meilleur parti de cette réactivité à température ambiante.

1. Optimisation des conditions réactionnelles

Suite à l'observation d'une réactivité à température ambiante avec les conditions réactionnelles précédentes (2 éq . 2-vinylpyridine, 10 mol% de précatalyseur 0,1 M dans le toluène). Différents paramètres ont été variés au cours de cette optimisation comme le taux catalytique, le ligand ou la quantité d'oléfine (Tableau 16).

[31] M. Beller, H. Trauthwein, M. Eichberger, C. Breindl, T. E. Müller, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1999**, 1121.
[32] (a) M. J. Bhanushali, N. S. Nandurkar, M. D. Bhor, B. M. Bhanage, *Catalysis Communications*, **2008**, *9*, 425. (b) C. Michon, F. Medina, F. Capet, P. Roussel, F. Agbossou-Niedercorn, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 3293.

Tableau 16 :



Entrée	Amine	Alcène	Ratio amine/alcène	[Y] cat.	Taux cat. (mol%)	Rdt RMN HA[a] (%)	Rdt RMN polymère[b] (%)
1	**11**	**52**	1/2	(*R*)-**L1b-Y**$^-$	10	58	71
2		**52**	1/2	(*R*)-**L1b-Y**$^-$	1	91	55
3		**52**	1/1	(*R*)-**L1b-Y**$^-$	1	68	32
4		**52**	1/2	**[Y]** [c]	1	32	84
5		**52**	1/2	-	-	0	0
6		**54**	1/2	(*R*)-**L1b-Y**$^-$	1	0	100
7	**16**	**52**	1/1	(*R*)-**L1b-Y**$^-$	1	> 98	-
8		**52**	1/1	**[Y]** [c]	1	34	66
9		**52**	1/2	-	-	0	0
10		**54**	1/2	(*R*)-**L1b-Y**$^-$	1	0	100

[a] Déterminé par rapport à la quantité d'amine introduite avec le ferrocène pour étalon interne.
[b] Déterminé par rapport à la quantité d'alcène introduite avec le ferrocène pour étalon interne.
[c] **[Y]** = $[Li(THF)_4][Y(CH_2SiMe_3)_4]$

D'après l'observation des résultats rapportés dans le Tableau 16, le taux catalytique influence grandement la réaction. Le passage à seulement 1 mol% de catalyseur permet d'obtenir le produit d'HA **53a** souhaité en quantité *quasi* quantitative toujours en moins de 5 minutes (entrée 1 vs 2). Le taux catalytique a pu être descendu jusqu'à 0,1 mol% mais dans ce cas, la réaction est plus lente et les résultats plus difficilement reproductibles ; le taux de 1 mol% a donc été conservé. D'autre part, les expériences menées avec un ratio amine/oléfine stœchiométrique montrent que la réaction réalisée avec la *N*-méthylbenzylamine **11** (entrée 3) est moins rapide que celle conduite avec la pyrrolidine **16** (entrée 7), conduisant à une compétition avec la réaction de polymérisation (rdt HA (**53a**)/polymère : 68/32). Ceci n'est pas observé avec la pyrrolidine, pour laquelle seul le produit d'HA d'addition *anti*-Markovnikov **53b** est observé par RMN. Le changement de l'oléfine pour la 4-vinylpyridine n'a pas permis de conduire aux produits d'HA **55** (entrées 4 et 8) désirés et seule une polymérisation totale de l'oléfine a pu être réalisée dans ces conditions, laissant l'amine intacte. Ce résultat est concordant avec l'hypothèse qui avait été émise suite à l'utilisation des isomères de méthoxystyrène (Histogramme 1 et Histogramme 2). Le changement de catalyseur d'yttrium pour le précurseur homoleptique sans ligand (**[Y]** =

$[Li(THF)_4][Y(CH_2SiMe_3)_4]$ **)** permet également de réaliser la réaction d'hydroamination mais avec une bien moins bonne sélectivité vis-à-vis de la réaction de polymérisation (entrée 2 vs 5 et entrée 7 vs 9). La conduite de la réaction en l'absence de catalyseur ne montre aucune réaction avec la 2-vinylpyridine quelle que soit l'amine utilisée (entrées 6 et 10).

2. Influence d'une substitution de l'amine sur la réactivité avec la 2-vinylpyridine

Après avoir mis au point les conditions réactionnelles pour la catalyse d'hydroamination avec la 2-vinylpyridine, nous avons entrepris d'étudier l'influence de différentes modulations structurales sur l'amine secondaire utilisée. Les amines sélectionnées sont représentées en Figure 47.

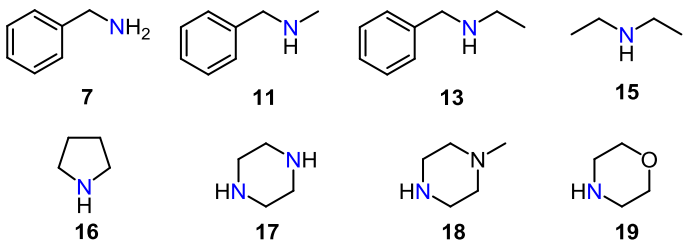
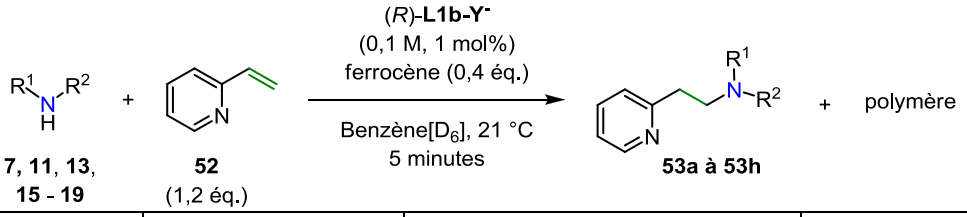
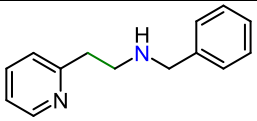
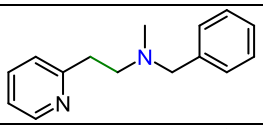
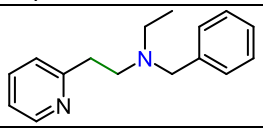


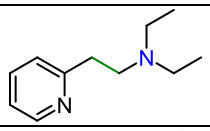
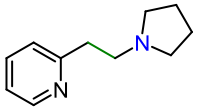
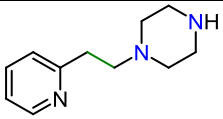
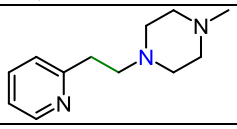
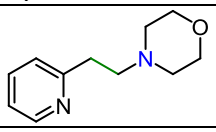
Figure 47 : Présentation des différentes amines utilisées au cours de cette étude

Les tests catalytiques ont été menés avec la procédure mise au point précédemment (1 mol% de catalyseur à température ambiante) et en utilisant un léger excès de 2-vinylpyridine (1,2 éq.) comme présenté au *Tableau 17*.

Tableau 17 : Résultats obtenus avec la 2-vinylpyridine



Entrée	Amine	Produit	Rdt RMN HA (isolé) (%)
1	**7**	**53c** 	66 (51)
2	**11**	**53a** 	90 (82)
3	**13**	**53d** 	0

4	**15**	**53e** 	0
5	**16**	**53b** 	> 98 (84)
6	**17**	**53f** 	95 (86)
7	**18**	**53g** 	> 98 (88)
8	**19**	**53h** 	97 (84)

Toutes les analyses RMN ^{1}H ont été faites dans les 5 minutes suivant l'ajout du catalyseur et elles ont toutes montré une conversion totale de la 2-vinylpyridine après ce temps, sauf pour la benzylamine pour laquelle la réaction est restée incomplète, accompagnée par la formation d'un précipité. Pour cette réaction, il a pu être observé par RMN la formation de 66 % du produit **53c** (*Tableau 17*, entrée 1) de régiosélectivité *anti*-Markovnikov sans trace de polymère ou de produit de dihydroamination. L'arrêt de l'avancement de la réaction met en évidence une dégradation de l'espèce catalytique au cours de la réaction malgré la rapidité de la réaction d'HA. Au travers de ces résultats on peut également voir que les produits **53a**, **53b**, **53f**, **53g** et **53h** ont pu être observés en quantité *quasi* quantitative et isolés avec des rendements tout à fait satisfaisants allant de 82 à 88 %. En revanche les amines **13** et **15**, légèrement plus encombrées, n'ont pas permis d'obtenir les produits d'HA ciblés. Comme la 2-vinylpyridine a été intégralement convertie en produits d'oligomérisation dans ces deux cas, cela permet d'avancer que les amines ne bloquent par l'approche de l'oléfine sur le métal mais elles sont simplement trop encombrées pour pouvoir s'additionner suffisamment vite sur l'oléfine avant une étape de polymérisation.

VII) Applications dans une procédure de réaction tandem inter-intramoléculaire

1. Introduction bibliographique

Le concept de réaction tandem de dihydroamination d'alcènes a déjà été abordé dans la bibliographie. Cette réaction a pu être réalisée par Marks[33] et *al*. selon une approche intermoléculaire, où les deux alcènes sont présents sur l'un des substrats, ou intramoléculaire, pour le cas où toutes les fonctions sont déjà contenues sur le même substrat (Schéma 91).

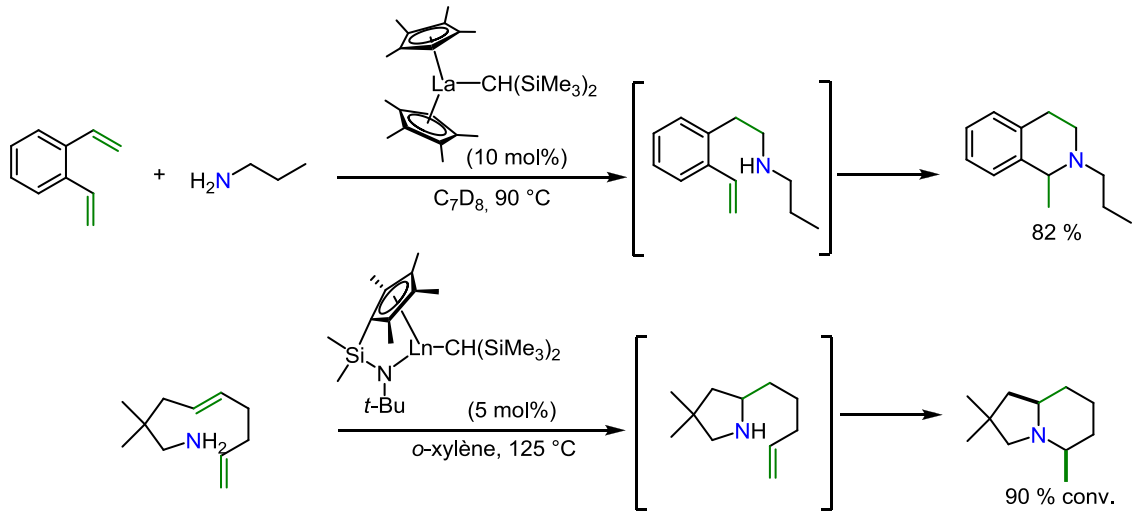


Schéma 91 : Différentes approches de la réaction tandem de dihydroamination

Le groupe de Carpentier et Sarazin[34] exploite la bonne activité catalytique en réaction intra- comme intermoléculaire d'un complexe de baryum (*Schéma 92*) dans une procédure tandem *one-pot* utilisant un aminoalcène et du styrène.

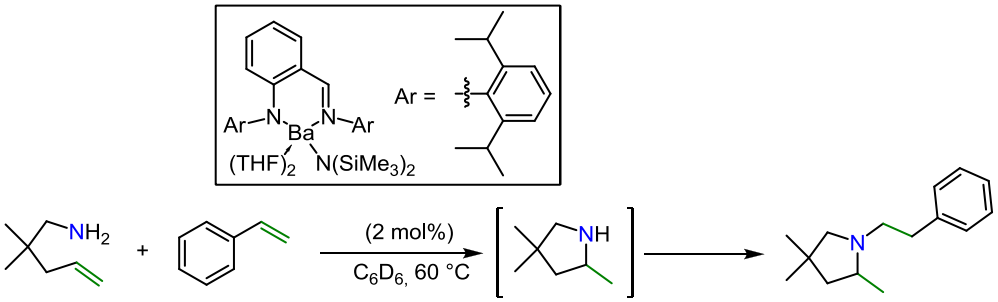


Schéma 92 : Approche intra-intermoléculaire de la réaction tandem de dihydroamination

Hultzsch[35] et *al*. ont utilisé un complexe chiral de magnésium dans une procédure apparentée mais séquentielle où la cyclisation intramoléculaire est réalisée dans une première

[33] (a) J.-S. Ryu, G. Y. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc*., **2003**, *125*, 12584. (b) J.-S. Ryu, T. J. Marks, F. E. McDonald, *J. Org. Chem*., **2004**, *69*, 1038.
[34] B. Liu, T. Roisnel, J.-F. Carpentier, Y. Sarazin, *Chem. Eur. J*., **2013**, *19*, 13445.

étape puis un dérivé du styrène est ajouté dans le milieu réactionnel afin de réaliser une réaction d'HA intermoléculaire.

La 2-vinylpyridine possédant une réactivité importante dans la réaction d'HA intermoléculaire catalysée par le complexe (*R*)-**L1b-Y**$^-$, son utilisation dans une procédure innovante de réaction tandem de dihydroamination a été envisagée. Cette réactivité permettrait de réaliser dans une première étape une réaction d'HA *anti*-Markovnikov intermoléculaire entre la 2-vinylpyridine et un aminoalcène. La seconde étape serait alors intramoléculaire conduisant à une réaction de cyclohydroamination afin d'aboutir au produit de réaction tandem de dihydroamination désiré (Schéma 93).

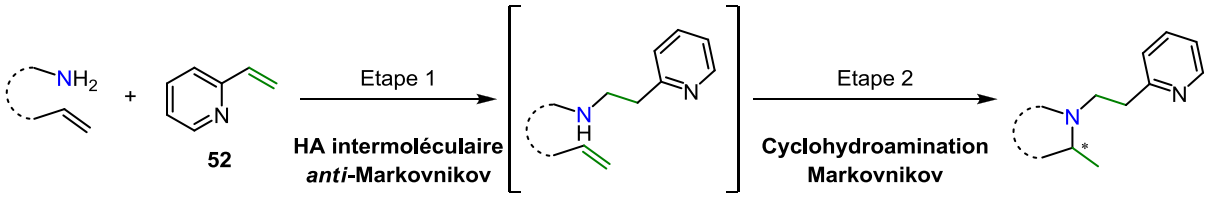


Schéma 93 : Approche inter-intramoléculaire de la réaction envisagée

2. Mise au point de la procédure de réaction tandem

La réaction tandem a été testée entre la 2-vinylpyridine **52** et l'aminooléfine **1c** en utilisant 3 mol% du complexe (*R*)-**L1b-Y**$^-$ à température ambiante (Schéma 94)

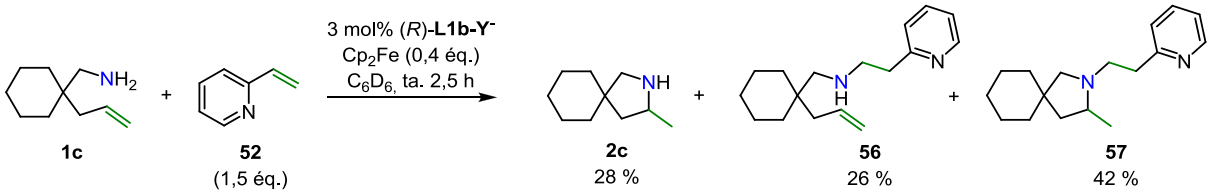


Schéma 94 : Premiers résultats de réaction tandem

Dans ces conditions, une conversion totale de l'aminooléfine **1c** a été obtenue après 2,5 heures conduisant à un mélange de trois produits, à savoir le produit de cyclisation directe **2c** de l'amine de départ, le produit de réaction intermoléculaire **56** et le produit final de réaction tandem **57** dans des rendements RMN respectifs de 28, 26 et 42 % déterminés par rapport à un étalon interne (le ferrocène) aux erreurs de mesure près. Le milieu a alors été chauffé à 100 °C afin de compléter la réaction (Schéma 95).

[35] X. Zhang, T. J. Emge, K. C. Hultzsch, *Angew. Chem. Int. Ed.*,**2012**, *51*, 394.

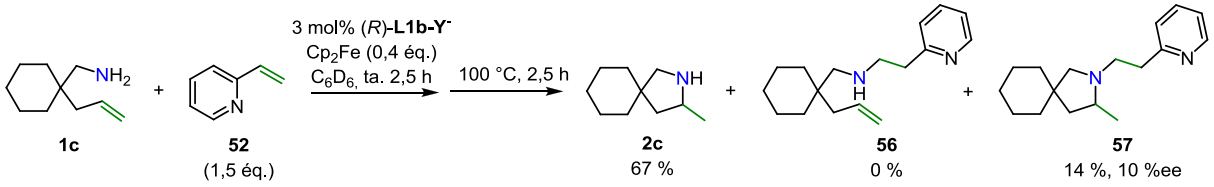


Schéma 95 : Ajout d'une étape à température plus élevée pour améliorer la conversion

Après 2,5 heures à 100 °C, un contrôle RMN du milieu réactionnel a montré une disparition complète des signaux du produit issu de la réaction intermoléculaire **56**. Mais de manière très surprenante le chauffage de la réaction a conduit à un mélange des produits **2c** et **57** dans des rendements RMN de 67 et 14 %, avec la présence de sous-produits non identifiés. Ce résultat est assez inattendu car le produit de réaction intramoléculaire **2c** n'était présent qu'à hauteur de 28 % à la fin de la première étape alors que le cumul des produits issus des réactions intermoléculaires **56** et tandem **57** atteignait 68 % de rendement (Schéma 94).

D'autre part, la mesure de l'excès énantiomérique du produit **57** par analyse SFC a donné un excès énantiomérique très modéré de 10 % ee, mais ce ligand a été rapporté pour n'apporter qu'une faible énantiosélectivité lors de la cyclisation du substrat **1c** seul (5 %ee).[1i]

3. Etude de l'influence du ligand sur la sélectivité et l'induction asymétrique lors de la réaction tandem

Devant le faible enrichissement énantiomérique du produit **57** suite à la catalyse par (*R*)-**L1b-Y⁻**, une comparaison de plusieurs ligands (Figure 48) a été conduite. Cette étude peut aussi permettre d'étudier l'influence du ligand sur la proportion des différents produits obtenus lors de cette réaction.

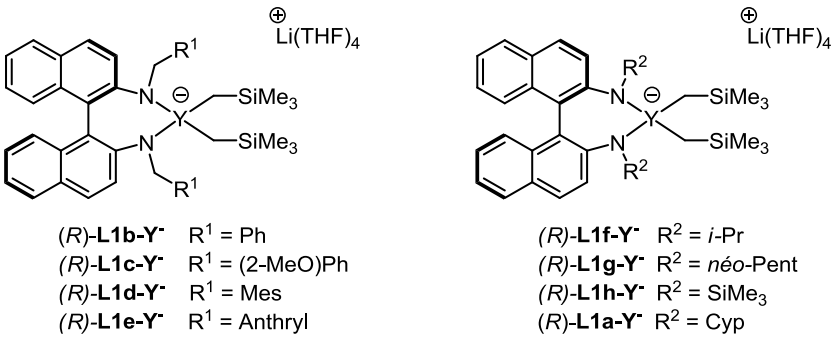
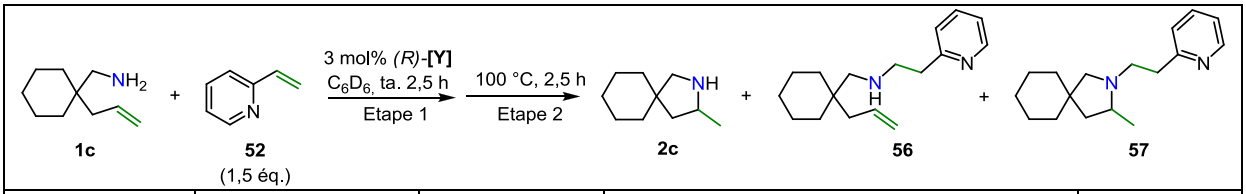


Figure 48 : Présentation des différents complexes utilisés au cours de cette étude

Les tests de catalyse ont été réalisés en utilisant les mêmes conditions que précédemment (*Tableau 18*).

Tableau 18 : Résultats obtenus en catalyse de la réaction tandem de dihydroamination



Entrée	Catalyseur	Etape	Rendement RMN (%)			Ee de 57 (%)
			2c	56	57	
1	(*R*)-**L1b-Y**$^-$	1	28	26	42	-
2		2	67	0	14	10
3	(*R*)-**L1c-Y**$^-$	1	0	82	19	-
4		2	55	0	41	29
5	(*R*)-**L1d-Y**$^-$	1	0	50	59	-
6		2	0	0	82	31
7	(*R*)-**L1e-Y**$^-$	1	0	53	47	-
8		2	5	3	79	15
9	(*R*)-**L1f-Y**$^-$	1	8	73	3	-
10		2	77	0	23	35
11	(*R*)-**L1g-Y**$^-$	1	45	4	53	-
12		2	91	0	7	14
13	(*R*)-**L1h-Y**$^-$	1	8	69	19	-
14		2	65	0	34	29
15	(*R*)-**L1a-Y**$^-$	1	10	66	19	-
16		2	65	0	14	48

Les rendements sont donnés par rapport au ferrocène, la précision de mesure de la RMN peut conduire à un écart de quelques unités sur chaque valeur. Il faut noter que dans tous les cas une conversion totale de l'aminooléfine **1c** a été constatée à la fin de l'étape 1.

Sur l'ensemble des résultats obtenus, le catalyseur (*R*)-**L1b-Y**$^-$ est le seul à donner un mélange des trois produits dans des proportions non négligeables (> 10 %) (**2c**/**56**/**57** : 28/26/42 %) à la fin de l'étape 1 (*Tableau 18*, entrée 1). Les complexes (*R*)-**L1c-Y**$^-$, (*R*)-**L1f-Y**$^-$, (*R*)-**L1h-Y**$^-$ et (*R*)-**L1a-Y**$^-$ de leur côté conduisent à une large majorité de produit d'hydroamination intermoléculaire **56** (entrées 3, 9, 13 et 15). Les complexes (*R*)-**L1d-Y**$^-$ et (*R*)-**L1e-Y**$^-$ possédant des groupements aromatiques encombrés sur l'atome d'azote (mésityle et 9-anthryle) offrent quand à eux un mélange presque équimolaire du produit intermoléculaire **56** et du produit « tandem » **57** (entrées 5 et 7), sans aucune trace de produit « intra » **2c** à la fin de l'étape 1. Le complexe (*R*)-**L1g-Y**$^-$ est très nettement celui qui permet d'obtenir le produit « tandem » **57** en plus importante quantité à la fin de la première étape. En contrepartie c'est également le complexe qui conduit à la plus grande quantité de produit **2c** à la fin de cette étape.

On peut également déduire quelques tendances générales pour la seconde étape. En effet, ce sont les complexes (*R*)-**L1b-Y**$^-$ (benzyle) et (*R*)-**L1f-h-Y**$^-$ et (*R*)-**L1a-Y**$^-$, comportant

une chaîne alkyle sur l'azote qui conduisent en fin de séquence à la plus grande quantité de produit « intra » **2c** (entrées 10, 12, 14 et 16) allant de 65 jusqu'à 91 % pour (*R*)-**L1g-Y**$^-$ (R^2 = *néo*-pentyle). La majorité de ce produit est visiblement issue d'une réaction de rétro-hydroamination[36] des produits **56** et **57**, les proportions en fin d'étape 1 ne permettant autrement pas d'atteindre ces résultats. Le complexe (*R*)-**L1b-Y**$^-$ comportant un groupement benzyl sur l'azote apporte des résultats similaires à ceux observés avec les substituants alkyle avec une majorité de produit « intra » **2c** (entrée 2, ratio **2c**/**57** : 67/14 %). On peut voir que l'augmentation de l'encombrement stérique du noyau aromatique R^1 du ligand a un effet bénéfique sur la réaction accroissant progressivement la proportion du produit « tandem » désiré. On passe ainsi à un rapport **2c**/**57** de 55/41 % pour (*R*)-**L1c-Y**$^-$ comportant un groupement R^1 = (2-méthoxy)phényle (entrée 4), à un rapport largement en faveur du produit souhaité (5/79 %) dans le cas du complexe (*R*)-**L1e-Y**$^-$ (R^1 = 9-anthryle, entrée 8) et une sélectivité parfaite en faveur du produit **57** obtenu à hauteur de 82 % pour (*R*)-**L1d-Y**$^-$ (R^1 = mésityle , entrée 6).

Au cours de cette procédure, les catalyseurs chiraux employés ont permis un contrôle faible à modéré de l'énantiosélectivité (10 à 48 %ee), le meilleur résultat ayant été obtenu avec le complexe (*R*)-**L1a-Y**$^-$.

On notera que la même réaction effectuée avec du styrène à la place de la 2-vinylpyridine conduit uniquement à la formation du produit **2c** à fin de l'étape 1. Aucun produit supplémentaire, ni précipitation, ne sont détectés en dehors de la formation de polystyrène, même après un chauffage prolongé (5 jours) à 130 °C.

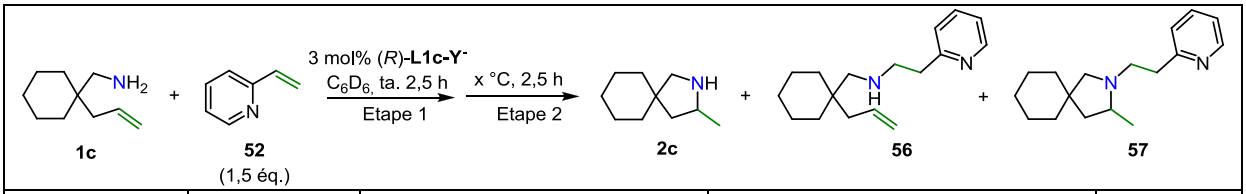
4. Influence de la température sur la formation des produits lors de la réaction tandem

On a pu voir précédemment qu'une réaction de rétro-hydroamination a très probablement lieu lors de la seconde étape du procédé lorsque le milieu réactionnel est chauffé. Cette réaction est très peu documentée dans la bibliographie.[36] Elle permettrait de justifier l'apparition d'une forte quantité de produit **2c** en fin de réaction à partir de mélanges majoritairement composés de produits **56** et **57**. L'impact de la température sur la seconde étape a été étudié succinctement (*Tableau 19*) avec le complexe (*R*)-**L1c-Y**$^-$ qui conduisait à un mélange presque équimolaire de produits **2c** et **57** en fin de réaction.

---

[36] A. M. Johns, N. Sakai, A. Ridder, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9306.

Tableau 19 : Influence de la température lors de la seconde étape



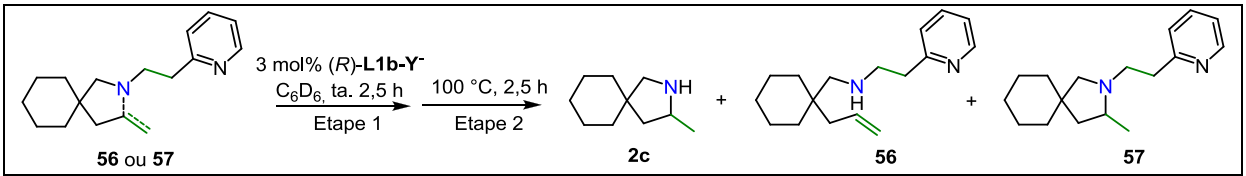
Entrée	Etape	Température étape (°C)	Rendement RMN (%)			Ee de 57 (%)
			2c	56	57	
1	1	21	0	79	18	-
2	2	100	48	0	51	27
3	1	21	0	79	18	-
4	2	50	0	0	88	29
5	3 (20 h)	100	55	0	41	25

On peut voir ici que, pour le complexe (*R*)-**L1c-Y**$^-$, réaliser la seconde étape à une température plus faible de 50 °C prévient totalement l'apparition du produit **2c** permettant d'obtenir un rendement RMN en produit **57** de 88 % après 2,5 heures de chauffage (*Tableau 19*, entrées 2 vs 4). En revanche la température de la seconde étape n'a aucune influence sur l'excès énantiomérique du produit « tandem » **57**, celui-ci restant stable aux précisions d'analyse près avec 29 % ee (entrée 4). Un chauffage supplémentaire, à 100 °C, du milieu obtenu à la fin de l'entrée 4, conduit à la réapparition du produit **2c** (entrée 5). Ce résultat appuie significativement l'hypothèse d'une réaction de rétro-hydroamination, bien que dans ce cas la vitesse soit plus lente que celle observée dans le cas d'un passage direct à 100 °C pour l'étape 2 et il a fallu prolonger la réaction durant 20 h pour obtenir un ordre de grandeur similaire en rendement de produit **2c** (entrée 2 vs 5). A nouveau l'excès énantiomérique du produit **57** obtenu en fin de réaction reste stable aux précisions d'analyse près avec 25 %ee.

5. Etude de la réaction de rétro-hydroamination avec le complexe (R)-L1a-Y$^-$

Afin d'obtenir une meilleure compréhension de cette réaction de rétro-hydroamination les composés **56** et **57**, ont été isolés, et mis en réaction avec 3 mol% de catalyseur dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment (*Tableau 20*).

Tableau 20 : Etude de la réaction de rétro-hydroamination à partir d'intermédiaires isolés



Entrée	Substrat	Etape	Rendement RMN (%)		
			2c	56	57
1	1c + 52	1	28	26	42
2		2	67	0	14
3	56	1	0	75	25
4		2	58	0	42
5	57	1	0	0	100
6		2	45	0	55

Pour faciliter la comparaison, les résultats obtenus à partir du mélange de **1c** (substrat aminoalcène) et **52** (2-vinylpyridine) ont été ajoutés dans le *Tableau 20*.

Il ressort de ces expériences que la réaction du complexe (*R*)-**L1b-Y**$^-$ avec **56** conduit lors de l'étape 1 à une cyclisation, incomplète mais très propre, du substrat vers le produit « tandem » **57** (entrée 3), et d'un autre côté à partir du produit « tandem » **57** seul, aucune modification n'est observée à la fin de l'étape 1 (entrée 5). Ces expériences montrent que les 28 % de produit **2c** obtenus à la fin de l'étape 1, à partir du mélange de **1c** et **52**, (entrée 1) proviennent très certainement d'une réaction d'HA intramoléculaire directe du substrat **1c**. D'autre part le passage à la phase 2 du mélange issu du produit **56** isolé conduit à une disparition totale du substrat et une apparition du produit **2c** dans le même temps qu'une augmentation de la quantité de produit **57** (entrées 3 et 4). Ce test montre que le produit **2c** peut être obtenu à partir des produits **56** et **57** par réaction avec le complexe (*R*)-**L1b-Y**$^-$. Dans un même temps on peut voir que le chauffage à 100 °C d'une solution de composé **57** avec 3 mol% de complexe (*R*)-**L1b-Y**$^-$ conduit aussi à la reformation du produit **2c** à hauteur de 45 % après 2,5 heures (entrée 6). Ce résultat valide l'hypothèse d'une réaction de rétro-hydroamination possible à partir du produit **57.** Mais on constate également que la quantité de produit **2c** formée à partir du produit **57** est plus faible que celle obtenue à partir d'un mélange de produit **56** et **57**, ce qui nous permet de supposer que cette réaction de rétro-hydroamination se produit également à partir du produit **56**, et avec une vitesse plus importante, et pas nécessairement uniquement à partir du produit cyclisé **57**.

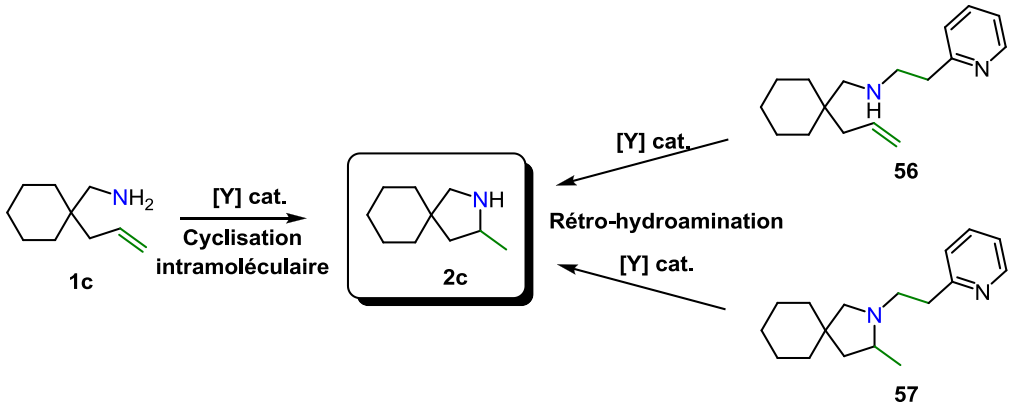


Schéma 96 : Différentes voies permettant d'obtenir le produit spiro 2c

Nous avons ici mis en évidence que le produit **2c** peut être généré selon trois voies différentes : une cyclisation directe de l'aminooléfine **1c** ou une réaction de rétro-hydroamination à haute température (100 °C) à partir des produits **56** (suivi d'une réaction intramoléculaire) et **57** (Schéma 96).

Une proposition du mécanisme global de la réaction tandem et de la réaction de rétro-hydroamination est exposée ci-dessous à la Figure 49.

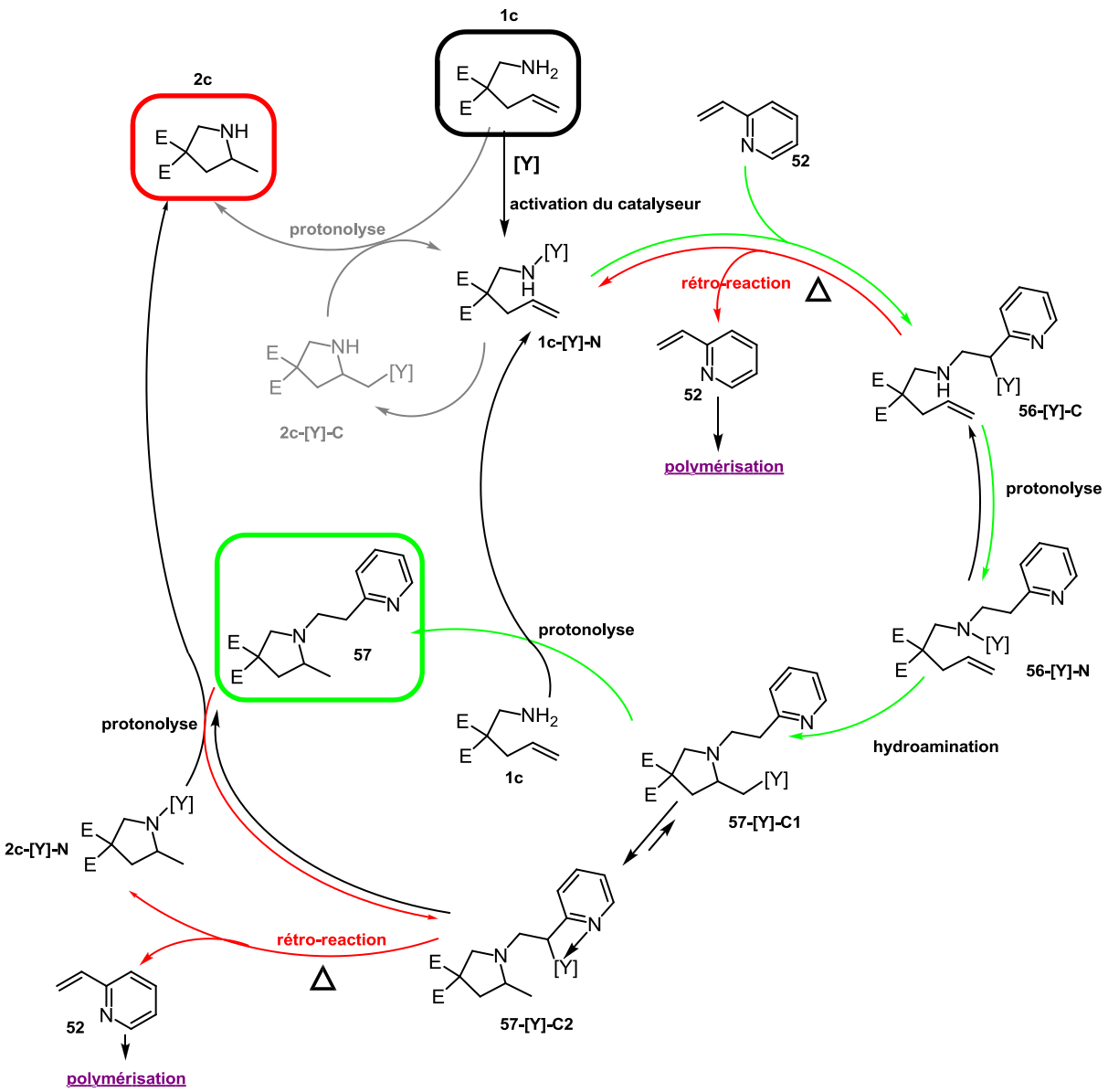


Figure 49 : Mécanisme général de la réaction tandem et de la réaction parasite de rétro-hydroamination

La première étape communément admise consiste en l'activation du précatalyseur **[Y]** par le substrat **1c** pour conduire à l'espère catalytique **1c-[Y]-N**, cette dernière peut alors cycliser pour conduire, après une étape de protonolyse, au produit **2c**, ce qui constitue un cycle « classique » d'hydroamination intramoléculaire pour ce type de catalyseur.

Mais en présence de 2-vinylpyridine **52**, l'espèce catalytique peut également conduire à une réaction d'hydroamination intermoléculaire pour conduire à l'espèce **56-[Y]-C**. L'espèce **56-[Y]-C** peut également évoluer par protonolyse intramoléculaire pour conduire à l'intermédiaire **56-[Y]-N** qui peut à son tour réaliser la seconde étape du processus tandem par cyclisation intramoléculaire pour générer après protonolyse le produit **57** désiré. Mais l'intermédiaire **57-[Y]-C1** peut également évoluer vers le composé **57-[Y]-C2** par

déprotonation en alpha du noyau pyridine ; cette espèce peut alors conduire à une nouvelle réaction de rétro-hydroamination qui après protonolyse peut à nouveau conduire au produit **2c**. Mais le produit **57** peut également être déprotoné pour conduire directement à l'intermédiaire **57-[Y]-C2**, conduisant à une diminution de la quantité du produit **57** désiré.

VIII) Conclusion

A travers ce travail nous avons démontré l'activité de complexes binaphtylamido bisalkyl yttrium dans la catalyse intermoléculaire de la réaction d'hydroamination. Aucune réactivité n'a été obtenue avec des alcènes non conjugués ou des vinylarènes disubstitués, ne permettant pas dans le même temps la formation de produits chiraux. Cependant ces complexes d'yttrium ont permis d'avoir accès à une large gamme d'aryléthylamines avec une parfaite régioséléctivité en faveur du produit d'addition *anti*-Markovnikov. La comparaison des résultats obtenus a aussi permis de mettre en évidence que les systèmes utilisés étaient substrats dépendants et restreints à l'utilisation d'amines secondaires peu encombrées. Le premier exemple de réaction d'hydroaminoalkylation par un complexe du groupe 3 a également pu être observé entre des dérivés de benzylamine et des dérivés *méta*-substitués du styrène. Ces complexes ont aussi montré une réactivité exceptionnelle en utilisant la 2-vinylpyridine comme partenaire insaturé permettant d'accéder à un panel de produit d'HA avec des conversions quantitatives en 5 minutes à température ambiante en utilisant simplement 1 mol% de catalyseur. Ce résultat a permis de développer une procédure de réaction tandem où la première étape est une réaction d'hydroamination intermoléculaire *anti*-Markovnikov suivie d'une cyclohydroamination Markovnikov avec un contrôle de l'excès énantiomérique allant jusqu'à 48 %. Ce travail a également mis en évidence l'existence d'une réaction de rétro-hydroamination dépendante à la fois de la température, du substrat, comme du catalyseur.

IX) Experimental section

General:

All manipulations were carried out under an argon atmosphere by using standard Schlenk or glove box techniques. Toluene-[D_8] or benzene-[D_6] were dried with sodium benzophenone ketyl, transferred under vacuum and stored over activated 3Å molecular sieves. All amines, styrene derivatives and vinylpyridine were dried on calcium hydride and transferred under vacuum. 2-vinylnaphthalene and 9-vinylanthracene were dried under vacuum. Ferrocene and piperazine were purified by sublimation. All amines and alkenes derivatives were further dried for at least 2 h on 3Å molecular sieves with a few drops of toluene-[D_8] or benzene-[D_6]prior to use.

Nuclear Magnetic Resonance:

^{1}H NMR spectra and ^{13}C NMR spectra were recorded on either Bruker AM 250, Bruker AV 300 and AV 360 and DRX 400 NMR spectrometers, operating at 250, 300, 360 and 400 MHz respectively. The chemical shifts (δ) are reported in part per million (ppm) relative to the TMS resonance used as internal standard and coupling values (*J*) are given in hertz (Hz).

The NMR spectra were recorded in the following solvents:

$CDCl_3$ ^{1}H NMR: 7.26 ppm / ^{13}C NMR: 77.1 ppm

C_6D_6 ^{1}H NMR: 7.16 ppm / ^{13}C NMR: 128.1 ppm

C_7D_8 ^{1}H NMR: 2.08, 6.97, 7.01 and 7.09 ppm / ^{13}C NMR: 20.4, 125.1, 128.0, 128.9 and 137.5 ppm

THF-[D_8] ^{1}H NMR: 1.72 and 3.58 ppm / ^{13}C NMR: 25.3 and 67.2 ppm

NMR multiplicities are abbreviated as follows:

s: singlet	q: quartet	dd: doublet of doublet
d: doublet	m: multiplet	dt: doublet of triplet
t: triplet	bs: broad singlet	

Mass spectrometry:

Mass spectra were recorded on a Finnigan MAT 95 S spectrometer.

IR spectrometry:

IR spectra were recorded on Perkin Elmer Spectrum 100 spectrometer

Chromatography analysis:

HPLC analysis were carried out on a P100 chromatograph equiped with an UV detector.

The enantiomeric excess values of product **2c** were determined on the the benzoyl derivatized product by HPLC analysis using a (*S*,*S*)-Whelk-O1 column (EtOH/hexane 25/75 ; 0,8 $mL.min^{-1}$, λ 254 nm).

The enantiomeric excess values of hydroaminoalkylated products were determined by HPLC analysis using a (*S*,*S*)-Whelk-O1 column (*i*-PrOH/hexane 25/75 ; 0,8 $mL.min^{-1}$, λ 254 nm).

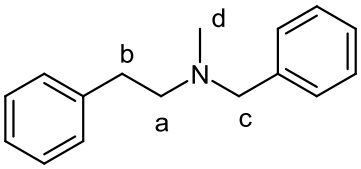
The enantiomeric excesses of tandem product **57** were determined by SFC analysis on a Investigator (Thar) using Chiralpak AD-H (250 x 4.6 mm) chiral column, under the following conditions: P_{C02} = 100 bar, 3 % MeOH as modifier, 4 $mL.min^{-1}$, T° = 30°C.

General procedure for derivatization: To a solution of pyrrolidine (0.2 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL), were added dimethylaminopyridine (6 mg, 0.04 mmol), triethylamine (28 µL, 0.2 mmol) and 1-benzoyl chloride (30 µL, 0.2 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for two hours and then hydrolysed with water (5 mL). The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (5 mL). The organic layers were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by preparative TLC plate (silica gel) (EtOAc/pentane 25/75), dissolved in EtOH/hexane (25/75, 2 mL) and injected.

General procedure for *anti*-Markovnikov hydroamination of styrene derivatives with *N*-methylbenzylamine or pyrrolidine: In a glovebox, a solution of $[Li(THF)_4][Y(CH_2TMS)_4]$ (73 mg, 0.10 mmol) in C_7D_8 (500 µL) was added into a solution of *(R)-N,N'*-dibenzyl-1,1'-binaphthyl-2,2'-diamine ligand (46 mg, 0.10 mmol) in C_7D_8 (500 µL) at ambient temperature. The clear reaction mixture turned to a deep yellow colored solution. The homogeneous reaction solution was then allowed to stir 2 min at ambient temperature and an aliquot (450 µL) was transferred to a vial containing the appropriate secondary amine (0.45 mmol), the styrene derivative (0.90 mmol) and ferrocene (0.18 mmol). The reaction mixture was then

introduced into a screw-tap or a J. Young-tap NMR tube and placed in an oil bath heated at the desired temperature. The progress of the reaction was monitored by ^{1}H NMR spectroscopy using ferrocene as internal standard. The reaction mixture was quenched with ethanol and dried under vacuum after addition of silica gel. The product was extracted from silica gel with ethanol and purified on a preparative preparative TLC plate.

<u>*N*-benzyl-*N*-methyl-2-phenylethanamine 12:</u>



Chemical Formula: $C_{16}H_{19}N$

Molecular Weight: 225,3288 g.mol^{-1}

R_f = 0.48 (pentane/EtOAc 75:25). Colorless oil (92 mg, 0.41 mmol, 91 %).

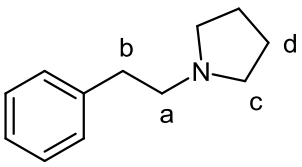
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 2.34 (s, 3 H, H_d), 2.64-2.77 (m, 2 H, H_b), 2.83-2.95 (m, 2 H, H_a), 3.62 (s, 2 H, H_c), 7.20-7.39 (m, 10 H, H_{ar}).

^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 34.1 (C_a), 42.3 (C_d), 59.4 (C_b), 62.3 (C_c), 126.1 (C_{ar}), 127.1 (C_{ar}), 128.4 (2 C_{ar}), 128.5 (2 C_{ar}), 128.9 (2 C_{ar}), 129.2 (2 C_{ar}), 139.1 ($C_{q,ar}$), 140.7 ($C_{q,ar}$).

IR (thin film, NaCl) ν (cm^{-1}): 3027, 2947, 2789, 1495, 1453, 1122, 1047, 1028, 910, 736, 698.

MS (EI) m/z (%) 134.0 (78), 90.9 (100). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{16}H_{20}N$ $[M+H]^+$ 226.1590. Found 226.1587. The spectra are in total accordance with the data described in the literature. [37]

<u>1-phenethylpyrrolidine 23:</u>



Chemical Formula: $C_{12}H_{17}N$

Molecular Weight: 175,2701 g.mol^{-1}

R_f = 0.09 (pentane/EtOAc 75:25). Yellow oil (29 mg, 0.17 mmol, 41 %).

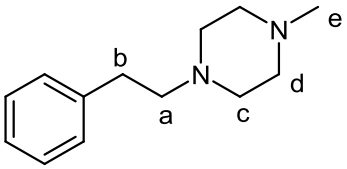
[37] P. Horrillo-Martínez, K.C. Hultzsch, A. Gil, V. Branchadell, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 3311.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 1.75-1.94 (m, 4 H, H_d), 2.55-2.68 (m, 4 H, H_c), 2.68-2.78 (m, 2 H, H_b), 2.83-2.91 (m, 2 H, H_a), 7.16-7.37 (m, 5H, H_{ar}).

^{13}C{^{1}H} NMR (90 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 23.7 (C_d), 35.9 (C_a), 54.4 (C_c), 58.5 (C_b), 126.3 (C_{ar}), 128.6 (2 C_{ar}), 128.8 (2 C_{ar}), 140.5 ($C_{q,ar}$).

MS (EI) m/z (%) 83.9 (100). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{12}H_{18}N$ $[M+H]^+$ 176.1434. Found 176.1433. The spectra are in total accordance with the data described in the literature.[37]

<u>1-methyl-4-phenethylpiperazine 25:</u>



Chemical Formula: $C_{13}H_{20}N_2$

Molecular Weight: 204,3113 g.mol^{-1}

R_f = 0.09 (pentane/EtOAc 75/25). Yellow oil (62 mg, 0.30 mmol, 67 %).

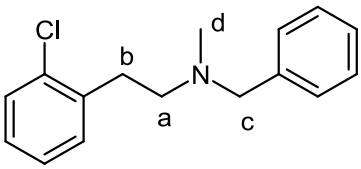
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 2.35 (s, 3 H, H_e), 2.47-2.76 (m, 10 H, H_b, H_c, H_d), 2.78-2.87 (m, 2 H, H_a), 7.16-7.33 (m, 5 H, H_{ar}).

^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 33.7 (C_a), 46.0 (C_e), 53.0 (2 C_c), 55.1 (2 C_d), 60.5 (C_b), 126.3 (C_{ar}), 128.6 (2 C_{ar}), 128.9 (2 C_{ar}), 140.3 ($C_{q,ar}$).

IR (thin film, NaCl) ν (cm^{-1}): 3028, 2939, 2803, 1602, 1454, 1284, 1164, 1011, 909, 733, 700, 641.

MS (EI) m/z (%) 113.0 (100), 70.0 (88). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{13}H_{21}N_2$ $[M+H]^+$ 205.1699. Found 205.1705.

<u>*N*-benzyl-2-(2-chlorophenyl)-*N*-methylethanamine 32a:</u>



Chemical Formula: $C_{16}H_{18}ClN$

Molecular Weight: 259,7738 g.mol^{-1}

R_f = 0.50 (pentane/EtOAc 75:25). Yellow oil (69 mg, 0.27 mmol, 67 %).

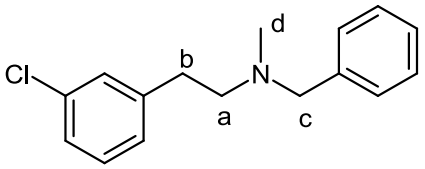
^{1}H NMR (360 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 2.35 (s, 3 H, H_d), 2.67-2.74 (m, 2 H, H_b), 2.96-3.04 (m, 2 H, H_a), 3.63 (s, 2 H, H_c), 7.11-7.37 (m, 9 H, H_{ar}).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (90 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 31.6 (C_a), 42.3 (C_d), 57.3 (C_b), 62.2 (C_c), 126.9 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 128.4 (2 C_{ar}), 129.2 (2 C_{ar}), 129.6 (C_{ar}), 131.0 (C_{ar}), 134.3 ($C_{q,ar}$), 138.3 ($C_{q,ar}$), 139.1 ($C_{q,ar}$).

IR (thin film, NaCl) ν (cm^{-1}): 3062, 3027, 2942, 2839, 2790, 1596, 1494, 1475, 1453, 1110, 1052, 750, 698.

MS (EI) m/z (%) 134.0 (79), 90.9 (100). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{16}H_{19}ClN$ $[M+H]^+$ 260.1201. Found 260.1202.

<u>*N*-benzyl-2-(3-chlorophenyl)-*N*-methylethanamine 32b:</u>



Chemical Formula: $C_{16}H_{18}ClN$

Molecular Weight: 259,7738 $g.mol^{-1}$

R_f = 0.50 (pentane/EtOAc 75:25). Yellow oil (60 mg, 0.23 mmol, 58 %).

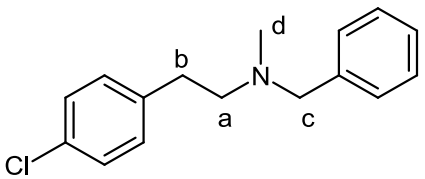
^1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 2.34 (s, 3 H, H_d), 2.44-2.53 (m, 2 H, H_b), 2.82-2.90 (m, 2 H, H_a), 3.63 (s, 2 H, H_c), 7.04-7.38 (m, 9 H, H_{ar}).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (90 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 31.6 (C_a), 42.3 (C_d), 57.3 (C_b), 62.2 (C_c), 126.9 (C_{ar}), 129.9 (C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 128.4 (2 C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 129.2 (2 C_{ar}), 134.1 (C_{ar}), 134.3 ($C_{q,ar}$), 139.3 ($C_{q,ar}$), 142.1 ($C_{q,ar}$).

IR (thin film, NaCl) ν (cm^{-1}): 3062, 3027, 2942, 2839, 2790, 1596, 1494, 1475, 1453, 1110, 1052, 750, 698.

MS (EI) m/z (%) 134.0 (79), 90.9 (100). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{16}H_{19}ClN$ $[M+H]^+$ 260.1201. Found 260.1201.

<u>*N*-benzyl-2-(4-chlorophenyl)-*N*-methylethanamine 32c:</u>



Chemical Formula: $C_{16}H_{18}ClN$

Molecular Weight: 259,7738 $g.mol^{-1}$

R_f = 0.50 (pentane/EtOAc 75:25). Yellow oil (52 mg, 0.21 mmol, 51 %).

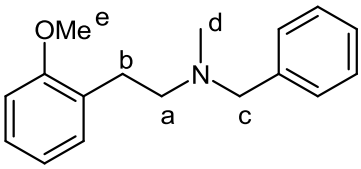
^{1}H NMR (360 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 2.41 (s, 3 H, H_d), 2.64-2.72 (m, 2 H, H_b), 2.88-2.96 (m, 2 H, H_a), 3.64 (s, 2 H, H_c), 7.10-7.37 (m, 9 H, H_{ar}).

^{13}C{^{1}H} NMR (90 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 31.6 (C_a), 42.3 (C_d), 57.3 (C_b), 62.2 (C_c), 126.9 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 127.7 (C_{ar}), 128.4 (2 C_{ar}), 129.2 (2 C_{ar}), 129.6 (C_{ar}), 131.0 (C_{ar}), 134.3 ($C_{q,ar}$), 138.3 ($C_{q,ar}$), 139.1 ($C_{q,ar}$).

IR (thin film, NaCl) ν (cm^{-1}): 3062, 3027, 2942, 2839, 2790, 1596, 1494, 1475, 1453, 1110, 1052, 750, 698.

MS (EI) m/z (%) 134.0 (79), 90.9 (100). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{16}H_{19}ClN$ $[M+H]^+$ 260.1201. Found 260.1204.

<u>*N*-benzyl-2-(2-methoxyphenyl)-*N*-methylethanamine 31a:</u>



Chemical Formula: $C_{17}H_{21}NO$

Molecular Weight: 255,3547 $g.mol^{-1}$

R_f = 0.52 (pentane/EtOAc 75:25). Yellow oil (88 mg, 0.34 mmol, 77 %).

^{1}H NMR (360 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 2.36 (s, 3 H, H_d), 2.62-2.75 (m, 2 H, H_b), 2.86-2.97 (m, 2 H, H_a), 3.64 (s, 2 H, H_c), 3.82 (s, 3 H, H_e), 6.83-6.98 (m, 2 H, H_{ar}), 7.16-7.43 (m, 7 H, H_{ar}).

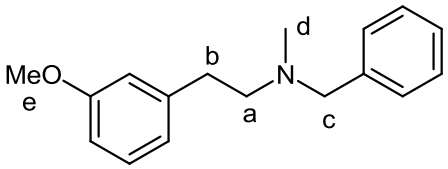
^{13}C{^{1}H} NMR (90 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 28.3 (C_a), 42.3 (C_d), 55.4 (C_e), 57.5 (C_b), 62.1 (C_c), 110.5 (C_{ar}), 120.6 (C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 128.3 (2 C_{ar}), 129.1 (2 C_{ar}), 129.2 (C_{ar}), 130.5 (C_{ar}), 139.4 ($C_{q,ar}$), 157.8 ($C_{q,ar}$).

IR (thin film, NaCl) ν (cm^{-1}): 3027, 2940, 2836, 2788, 1601, 1588, 1494, 1464, 1244, 1134, 1033, 753, 737, 699.

MS (EI) m/z (%) 134.0 (89), 90.9 (100). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{17}H_{22}NO$ $[M+H]^+$ 256.1696. Found 256.1692. The spectra are in total accordance with the data described in the literature.[38]

[38] Y. Fukumoto, H. Asai, M. Shimizu, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 13792.

<u>*N*-benzyl-2-(3-methoxyphenyl)-*N*-methylethanamine 31b:</u>



Chemical Formula: $C_{17}H_{21}NO$

Molecular Weight: 255,3547 g.mol^{-1}

R_f = 0.48 (pentane/EtOAc 75:25). Yellow oil (91 mg, 0.36 mmol, 79 %).

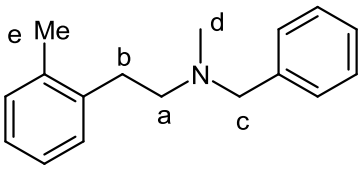
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 2.33 (s, 3 H, H_d), 2.64-2.74 (m, 2 H, H_b), 2.82-2.91 (m, 2 H, H_a), 3.62 (s, 2 H, H_c), 3.82, (s, 3 H, H_e), 6.73-6.86 (m, 3 H, H_{ar}), 7.17-7.40 (m, 6 H, H_{ar}).

^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 34.1 (C_a), 42.3 (C_d), 55.3 (C_e), 59.2 (C_b), 62.3 (C_c), 111.4 (C_{ar}), 114.6 (C_{ar}), 121.3 (C_{ar}), 127.1 (C_{ar}), 128.4 (2 C_{ar}), 129.2 (2 C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 139.0 ($C_{q,ar}$), 142.3 ($C_{q,ar}$), 159.8 ($C_{q,ar}$).

IR (thin film, NaCl) ν (cm^{-1}): 3027, 2948, 2836, 2789, 1602, 1585, 1491, 1453, 1261, 1153, 1046, 910, 777, 735, 697.

MS (EI) m/z (%) 134.0 (93), 90.9 (100). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{17}H_{22}NO$ $[M+H]^+$ 256.1696. Found 256.1694.

<u>*N*-benzyl-*N*-methyl-2-*o*-tolylethanamine 30a:</u>



Chemical Formula: $C_{17}H_{21}N$

Molecular Weight: 239,3553 g.mol^{-1}

R_f = 0.56 (pentane/EtOAc 75:25). Yellow oil (95 mg, 0.40 mmol, 88 %).

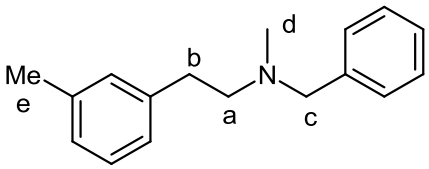
^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 2.35 (s, 3 H, H_e), 2.41 (s, 3 H, H_d), 2.59-2.72 (m, 2 H, H_b), 2.84-2.97 (m, 2 H, H_a), 3.66 (s, 2 H, H_c), 7.19 (s, 4 H, H_{ar}), 7.25-7.94 (m, 5 H, H_{ar}).

^{13}C{^{1}H} NMR (90 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 19.4 (C_a), 31.5 (C_e), 42.4 (C_d), 58.0 (C_b), 62.5 (C_c), 126.1 (C_{ar}), 126.3 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 128.4 (2 C_{ar}), 129.2 (2 C_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 130.4 (C_{ar}), 136.2 ($C_{q,ar}$), 138.8 ($C_{q,ar}$), 139.2 ($C_{q,ar}$).

IR (thin film, NaCl) ν (cm^{-1}): 3063, 3027, 2948, 2839, 2790, 1494, 1454, 1265, 1046, 1028, 910, 736, 699.

MS (EI) m/z (%) 134.0 (82), 90.9 (100). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{17}H_{22}N$ $[M+H]^+$ 240.1747. Found 240.1747.

<u>*N*-benzyl-*N*-methyl-2-*m*-tolylethanamine 30b:</u>



Chemical Formula: $C_{17}H_{21}N$

Molecular Weight: 239,3553 g.mol^{-1}

R_f = 0.61 (pentane/EtOAc 75:25). Yellow oil (68 mg, 0.28 mmol, 63 %).

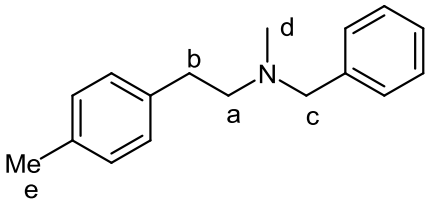
^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 2.34 (s, 3 H, H_e), 2.38 (s, 3 H, H_d), 2.65-2.78 (m, 2 H, H_b), 2.78-2.92 (m, 2 H, H_a), 3.62 (s, 2 H, H_c), 6.66-7.09 (m, 3 H, H_{ar}), 7.13-7.39 (m, 6 H, H_{ar}).

^{13}C{^{1}H} NMR (90 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 21.6 (C_a), 34.0 (C_e), 42.3 (C_d), 59.4 (C_b), 62.4 (C_c), 125.9 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 128.4 (2 C_{ar}), 129.2 (2 C_{ar}), 129.7 (C_{ar}), 138.0 ($C_{q,ar}$), 139.1 ($C_{q,ar}$), 140.6 ($C_{q,ar}$).

IR (thin film, NaCl) ν (cm^{-1}): 3026, 2946, 2787, 1609, 1453, 1047, 1023, 779, 735, 699.

MS (EI) m/z (%) 134.0 (97), 90.9 (100). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{17}H_{22}N$ $[M+H]^+$ 240.1747. Found 240.1750.

<u>*N*-benzyl-*N*-methyl-2-*p*-tolylethanamine 30c:</u>



Chemical Formula: $C_{17}H_{21}N$

Molecular Weight: 239,3553 g.mol^{-1}

R_f = 0.61 (pentane/EtOAc 75:25). Yellow oil (100 mg, 0.42 mmol, 93 %).

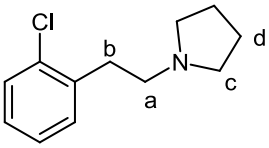
^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 2.33 (s, 3 H, H_a), 2.37 (s, 3 H, H_e), 2.60-2.78 (m, 2 H, H_d), 2.78-2.91 (m, 2 H, H_b), 3.62 (s, 2 H, H_c), 7.14 (s, 4 H, H_{ar}), 7.22-7.41 (m, 5 H, H_{ar}).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (63 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 21.2 (C_a), 33.6 (C_e), 42.3 (C_d), 59.5 (C_b), 62.4 (C_c), 127.1 (C_{ar}), 128.4 (2 C_{ar}), 128.8 (2 C_{ar}), 129.2 (3 C_{ar}), 135.5 ($C_{q,ar}$), 137.6 ($C_{q,ar}$), 139.1 ($C_{q,ar}$).

IR (thin film, NaCl) ν (cm^{-1}): 3024, 2945, 2838, 2787, 1600, 1515, 1494, 1453, 1047, 1021, 808, 737, 699.

MS (EI) m/z (%) 134.0 (88), 90.9 (100). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{17}H_{22}N$ $[M+H]^+$ 240.1747. Found 240.1745.

<u>1-(2-chlorophenethyl)pyrrolidine 37a:</u>



Chemical Formula: $C_{12}H_{16}ClN$

Molecular Weight: 209,7151 $g.mol^{-1}$

R_f = 0.09 (pentane/EtOAc 75:25). Yellow oil (49 mg, 0.23 mmol, 52 %).

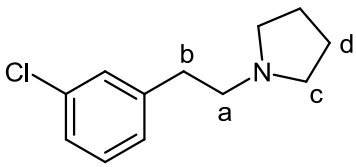
^1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 1.76-1.87 (m, 4 H, H_d), 2.58-2.78 (m, 6 H, H_c,H_b), 2.96-3.04 (m, 2 H, H_a), 7.10-7.22 (m, 2 H, H_{ar}), 7.26 (dd, J = 7.3 Hz, 1.9 Hz, 1 H, H_{ar}), 7.33 (dd, J = 7.6 Hz, 1.3 Hz, 1 H, H_{ar}).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (90 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 23.7 (2 C_d), 33.4 (C_a), 54.3 (2 C_c), 56.3 (C_b), 127.0 (C_{ar}), 127.8 (C_{ar}), 129.6 (C_{ar}), 130.9 (C_{ar}), 134.2 ($C_{q,ar}$), 138.1 ($C_{q,ar}$).

IR (thin film, NaCl) ν (cm^{-1}): 3062, 2963, 2876, 2788, 1475, 1444, 1351, 1147, 1113, 1053, 885, 751, 683.

MS (EI) m/z (%) 84.0 (100). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{12}H_{17}ClN$ $[M+H]^+$ 210.1044. Found 210.1047.

<u>1-(3-chlorophenethyl)pyrrolidine 37b:</u>



Chemical Formula: $C_{12}H_{16}ClN$

Molecular Weight: 209,7151 $g.mol^{-1}$

R_f = 0.09 (pentane/EtOAc 75:25). Yellow oil (44 mg, 0.21 mmol, 47 %).

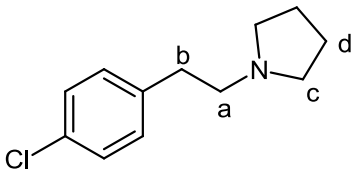
^{1}H NMR (360 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 1.76-1.91 (m, 4 H, H_d), 2.58-2.70 (m, 4 H, H_c), 2.70-2.78 (m, 2 H, H_b), 2.81-2.90 (m, 2 H, H_a), 7.06-7.14 (m, 1 H, H_{ar}), 7.14-7.25 (m, 3 H, H_{ar}).

^{13}C{^{1}H} NMR (90 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 23.7 (2 C_d), 35.2 (C_a), 54.3 (2 C_c), 57.9 (C_b), 126.5 (C_{ar}), 127.0 (C_{ar}), 128.9 (C_{ar}), 129.8 (C_{ar}), 134.3 ($C_{q,ar}$), 142.3 ($C_{q,ar}$).

IR (thin film, NaCl) ν (cm^{-1}): 2960, 2788, 1598, 1573, 1477, 1351, 1079, 781, 703, 685.

MS (EI) m/z (%) 84.0 (100). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{12}H_{17}ClN$ $[M+H]^+$ 210.1044. Found 210.1044.

<u>1-(4-chlorophenethyl)pyrrolidine 37c:</u>



Chemical Formula: $C_{12}H_{16}ClN$

Molecular Weight: 209,7151 g.mol^{-1}

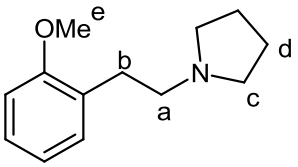
R_f = 0.09 (pentane/EtOAc 75:25). Yellow oil (44 mg, 0.21 mmol, 47 %).

^{1}H NMR (360 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 1.82-1.97 (m, 4 H, H_d), 2.65-2.87 (m, 6 H, H_c, H_b), 2.87-2.97 (m, 2 H, H_a), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.26 (m, J = 8.5 Hz, 2 H, H_{ar}).

^{13}C{^{1}H} NMR (90 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 23.7 (2 C_d), 34.5 (C_a), 54.3 (2 C_c), 57.9 (C_b), 128.8 (C_{ar}), 130.2 (C_{ar}), 132.3 ($C_{q,ar}$), 138.2 ($C_{q,ar}$).

MS (EI) m/z (%) 83.9 (100). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{12}H_{17}ClN$ $[M+H]^+$ 210.1044. Found 210.1042. The spectra are in total accordance with the data described in the literature.[39]

<u>1-(2-methoxyphenethyl)pyrrolidine 36a:</u>



Chemical Formula: $C_{13}H_{19}NO$

Molecular Weight: 205,2961 g.mol^{-1}

R_f = 0.08 (pentane/EtOAc 75:25). Yellow oil (38 mg, 0.19 mmol, 41 %).

[39] X. Zhang, T. J. Emge, K. C. Hultzsch *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 394

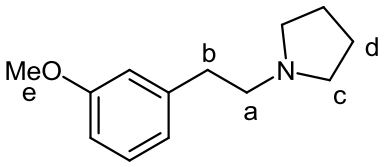
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 1.76-1.88 (m, 4 H, H_d), 2.55-2.76 (m, 6 H, H_c, H_b), 2.81-2.91 (m, 2 H, H_a), 3.82 (s, 3 H, H_e), 6.80-6.92 (m, 2 H, H_{ar}), 7.13-7.22 (m, 2 H, H_{ar}).

^{13}C{^{1}H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 23.6 (2 C_d), 30.2 (C_a), 54.3 (2 C_c), 55.4 (C_e), 56.7 (C_b), 110.4 (C_{ar}), 120.6 (C_{ar}), 127.5 (C_{ar}), 128.9 ($C_{q,ar}$), 130.3 (C_{ar}), 157.6 ($C_{q,ar}$).

IR (thin film, NaCl) ν (cm^{-1}): 2960, 2784, 1602, 1588, 1494, 1463, 1244, 1132, 1035, 885, 752.

MS (EI) m/z (%) (100) 83.9 (100). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{13}H_{20}NO$ $[M+H]^+$ 206.1539. Found 206.1543.

<u>1-(3-methoxyphenethyl)pyrrolidine 36b:</u>



Chemical Formula: $C_{13}H_{19}NO$

Molecular Weight: 205,2961 g.mol^{-1}

R_f = 0.14 (pentane/EtOAc 75:25). Yellow oil (48 mg, 0.23 mmol, 52 %).

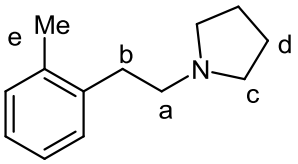
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 1.77-1.87 (m, 4 H, H_a), 2.56-2.65 (m, 4 H, H_c), 2.67-2.77 (m, 2 H, H_b), 2.78-2.88 (m, 2 H, H_a), 3.79 (s, 3 H, H_e), 6.68-6.85 (m, 3 H, H_{ar}), 7.2 (dd, J = 7.8 Hz, 7.8 Hz, 1 H, H_{ar}).

^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 23.6 (2 C_d), 35.9 (C_a), 54.3 (2 C_c), 55.3 (C_e), 58.3 (C_b), 111.5 (C_{ar}), 114.6 (C_{ar}), 121.2 (C_{ar}), 129.5 (C_{ar}), 142.1 ($C_{q,ar}$), 159.8 ($C_{q,ar}$).

IR (thin film, NaCl) ν (cm^{-1}): 2959, 1602, 1586, 1491, 1457, 1263, 1154, 1041, 926, 785, 732, 698.

MS (EI) m/z (%) 83.9 (100). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{13}H_{20}NO$ $[M+H]^+$ 206.1539. Found 206.1544.

<u>1-(2-methylphenethyl)pyrrolidine 35a:</u>



Chemical Formula: $C_{13}H_{19}N$

Molecular Weight: 189,2967 g.mol^{-1}

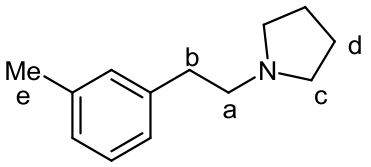
R_f = 0.19 (pentane/EtOAc 75:25). Yellow oil (48 mg, 0.25 mmol, 57 %).

^{1}H NMR (360 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 1.81-2.01 (m, 4 H, H_d), 2.35 (s, 3 H, H_e), 2.70-2.90 (m, 6 H, H_c, H_b), 2.92-3.01 (m, 2 H, H_a), 7.07-7.23 (m, 4 H, H_{ar}).

^{13}C{^{1}H} NMR (90 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 19.5 (C_e), 23.7 (2 C_d), 32.3 (C_a), 54.2 (2 C_c), 56.9 (C_b), 126.3 (C_{ar}), 126.7 (C_{ar}), 129.4 (C_{ar}), 130.5 (C_{ar}), 136.3 ($C_{q,ar}$), 137.6 ($C_{q,ar}$).

MS (EI) m/z (%) 83.9 (100). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{13}H_{20}N$ $[M+H]^+$ 190.1590. Found 190.1594.

<u>1-(3-methylphenethyl)pyrrolidine 35b:</u>



Chemical Formula: $C_{13}H_{19}N$

Molecular Weight: 189,2967 g.mol^{-1}

R_f = 0.11 (pentane/EtOAc 75:25). Yellow oil (28 mg, 0.15 mmol, 32 %).

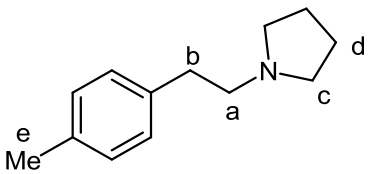
^{1}H NMR (360 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 1.76-1.99 (m, 4 H, H_d), 2.34 (s, 3 H, H_e), 2.54-2.65 (m, 4 H, H_c), 2.66-2.77 (m, 2 H, H_b), 2.78-2.87 (m, 2 H, H_a), 6.99-7.06 (m, 3 H, H_{ar}), 7.18 (dd, J = 7.3 Hz, 7.3 Hz, 1H, H_{ar}).

^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 21.5 (C_e), 23.7 (2 C_d), 35.9 (C_a), 54.4 (2 C_c), 58.6 (C_b), 125.8 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 129.6 (C_{ar}), 138.0 ($C_{q,ar}$), 140.6 ($C_{q,ar}$).

IR (thin film, NaCl) ν (cm^{-1}): 2958, 1609, 1459, 1266, 925, 910, 784, 733, 701.

MS (EI) m/z (%) 84.0 (100). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{13}H_{20}N$ $[M+H]^+$ 190.1590. Found 190.1589.

<u>1-(4-methylphenethyl)pyrrolidine 35c:</u>



Chemical Formula: $C_{13}H_{19}N$

Molecular Weight: 189,2967 g.mol^{-1}

R_f = 0.14 (pentane/EtOAc 75:25). Yellow oil (27 mg, 0.15 mmol, 32%).

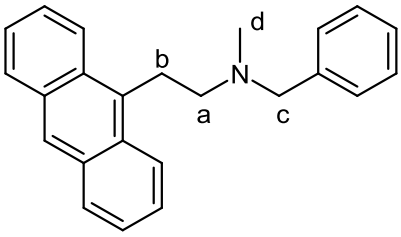
^{1}H NMR (360 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 1.75-1.89 (m, 4 H, H_d), 2.33 (s, 3 H, H_e), 2.53-2.63 (m, 4 H, H_c), 2.64-2.74 (m, 2 H, H_b), 2.78-2.88 (m, 2 H, H_a), 7.07-7.15 (bs, 4 H, H_{ar}).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (90 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 21.2 (C_e), 23.7 (2 C_d), 35.5 (C_a), 54.4 (2 C_c), 58.7 (C_b), 128.7 (2 C_{ar}), 129.2 (2 C_{ar}), 135.6 ($C_{q,ar}$), 137.6 ($C_{q,ar}$).

IR (ATR thin film, NaCl ν (cm^{-1}): 2964, 2787, 1515, 1458, 1147, 1123, 910, 884, 809, 733.

MS (EI) m/z (%) 84.0 (100). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{13}H_{20}N$ $[M+H]^+$ 190.1590. Found 190.1587.

2-(anthracen-9-yl)-*N*-benzyl-*N*-methylethanamine 41a:



Chemical Formula: $C_{24}H_{23}N$

Molecular Weight: 325,4461 $g.mol^{-1}$

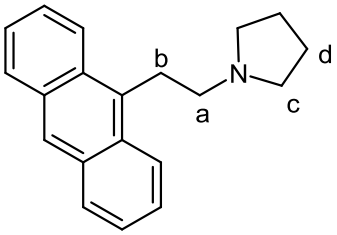
R_f = 0.60 (pentane/EtOAc 75:25). Yellow oil (122 mg, 0.37 mmol, 83 %).

^1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 2.58 (s, 3 H, H_a), 2.82-2.95 (m, 2 H, H_d), 3.76 (s, 2 H, H_b), 3.81-3.93 (m, 2 H, H_c), 7.28-7.57 (m, 9 H, H_{ar}), 8.02 (dd, J = 7.4 Hz, 1.8 Hz, 2 H, H_{ar}), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, H_{ar}), 8.36 (s, 1 H, H_{ar}).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (90 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 26.3 (C_a), 42.7 (C_d), 57.8 (C_b), 62.5 (C_c), 124.4 (2 C_{ar}), 125.0 (2 C_{ar}), 125.8 (2 C_{ar}), 126.1 (C_{ar}), 127.3 (C_{ar}), 128.5 (2 C_{ar}), 129.3 (2 C_{ar}), 129.4 (2 C_{ar}), 130.0 (C_{ar}), 131.8 (C_{ar}), 132.5 ($C_{q,ar}$), 139.2 ($C_{q,ar}$).

MS (EI) m/z (%) 191.1 (6), 134.0 (100), 90.9 (74). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{24}H_{24}N$ $[M+H]^+$ 326.1903. Found 326.1901.

1-(2-(anthracen-9-yl)ethyl)pyrrolidine 41b:



Chemical Formula: $C_{20}H_{21}N$

Molecular Weight: 275,3874 $g.mol^{-1}$

R_f = 0.16 (pentane/EtOAc 75:25). Yellow oil (55 mg, 0.20 mmol, 45 %).

^{1}H NMR (360 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 1.84-2.00 (m, 4 H, H_d), 2.71-2.93 (m, 6 H, H_c, H_b), 3.82-3.95 (m, 2 H, H_a), 7.42-7.58 (m, 4 H, H_{ar}), 8.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, H_{ar}), 8.33 (d, *J* = 9.9 Hz, 2 H, H_{ar}), 8.35 ppm (s, 1 H, H_{ar}).

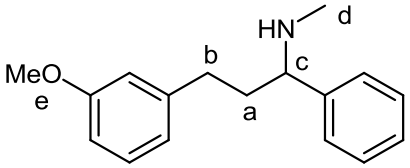
^{13}C{^{1}H} NMR (90 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 23.8 (2 C_d), 28.0 (C_a), 54.5 (2 C_c), 57.0 (C_b), 124.4 (2 C_{ar}), 125.0 (2 C_{ar}), 125.9 (2 C_{ar}), 126.2 (C_{ar}), 129.4 (2 C_{ar}), 130.0 ($C_{q,ar}$), 131.8 ($C_{q,ar}$), 132.3 ($C_{q,ar}$).

IR (thin film, NaCl) ν (cm^{-1}): 3055, 2963, 2792, 1674, 1446, 1351, 883, 732.

MS (EI) m/z (%) 204.1 (26), 191.1 (27), 98.0 (38), 84.0 (100), 71.0 (25). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{20}H_{22}N$ $[M+H]^+$ 276.1747. Found 276.1743.

General procedure for *anti*-Markovnikov hydroaminoalkylation of *m*-methylstyrene or *m*-methoxystyrene with benzylamine derivatives: In a glovebox, a solution of $[Li(THF)_4][Y(CH_2TMS)_4]$ (73 mg, 0.10 mmol) in C_7D_8 (500 µL) was added into a solution of *(R)-N,N'*-dibenzyl-1,1'-binaphthyl-2,2'-diamine ligand (46 mg, 0.10 mmol) in C_7D_8 (500 µL) at ambient temperature. The clear reaction mixture turned to a deep yellow colored solution. The homogeneous reaction solution was then allowed to stir 2 min at ambient temperature and an aliquot (450 µL) was transferred to a vial containing the appropriate secondary amine (0.45 mmol), the styrene derivative (0.90 mmol) and ferrocene (0.18 mmol). The reaction mixture was then introduced into a screw-tap or a J. Young-tap NMR tube and placed in an oil bath heated at the desired temperature.. The progress of the reaction was monitored by ^{1}H NMR spectroscopy using ferrocene as internal standard. The reaction mixture was quenched with ethanol and dried under vacuum after addition of silica gel. The product was extracted from silica gel with ethanol and purified on a preparative preparative TLC plate.

3-(3-methoxyphenyl)-*N*-methyl-1-phenylpropan-1-amine 34a:



Chemical Formula: $C_{17}H_{21}NO$

Exact Mass: 255,1623 g.mol^{-1}

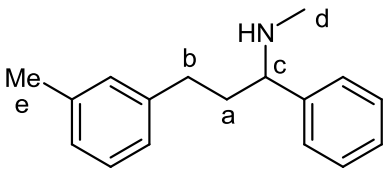
R_f = 0,06 (pentane/EtOAc 75:25). Yellow oil (13 mg, 0.05 mmol, 12 %).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 1.80-2.13 (m, 2H, H_a), 2.26 (s, 3H, H_d), 2.44-2.57 (m, 2H, H_b), 3.46 (dd, J = 7.9 Hz, 5.9 Hz, 1H, H_c), 3.84 (s, 3H, H_e), 6.77-6.94 (m, 3H, H_{ar}), 7.10-7.37 (m, 6H, H_{ar}).

^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 22.1 (C_a), 34.3 (C_d), 41.4 (C_b), 55.6 (C_e), 65.1 (C_c), 90.2 (C_{ar}), 125.6 (C_{ar}), 126.7 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 138.1 ($C_{q,ar}$), 142.1 ($C_{q,ar}$), 159.1 ($C_{q,ar}$).

MS (EI) m/z (%) 120.0 (100), 44.0 (47). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{17}H_{22}NO$ $[M+H]^+$ 256.1696. Found 256.1693.

***N*-methyl-1-phenyl-3-*m*-tolylpropan-1-amine 33a:**



Chemical Formula: $C_{17}H_{21}N$

Molecular Weight: 239,3553 g.mol^{-1}

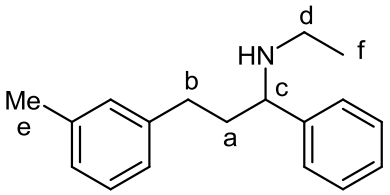
R_f = 0,06 (pentane/EtOAc 75:25). Yellow oil (13 mg, 0.05 mmol, 12 %).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 1.82-2.12 (m, 2H, H_a), 2.28 (s, 3H, H_d), 2.32 (s, 3H, H_e), 2.38-2.52 (m, 2H, H_b), 3.45 (dd, J = 8.0 Hz, 5.9 Hz, 1H, H_c), 6.84-6.99 (m, 3H, H_{ar}), 7.10 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.18-7.37 (m, 5H, H_{ar}).

^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 21.9 (C_a), 32.6 (C_d), 34.5 (C_e), 39.4 (C_b), 65.1 (C_c), 89.4 (C_{ar}), 125.6 (C_{ar}), 126.7 (C_{ar}), 127.4 (C_{ar}), 127.6 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 128.7 (C_{ar}), 129.4 ($C_{q,ar}$), 138.1 ($C_{q,ar}$), 142.1 ($C_{q,ar}$).

MS (EI) m/z (%) 120.0 (100), 44.0 (38), 40,2 (96). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{15}H_{12}N$ $[M+H]^+$ 240.1747. Found 240.1745.

<u>*N*-ethyl-1-phenyl-3-m-tolylpropan-1-amine 33b:</u>



Chemical Formula: $C_{18}H_{23}N$

Molecular Weight: 253,3819 g.mol^{-1}

R_f = 0,06 (pentane/EtOAc 75:25). Yellow oil (36 mg, 0.14 mmol, 32 %).

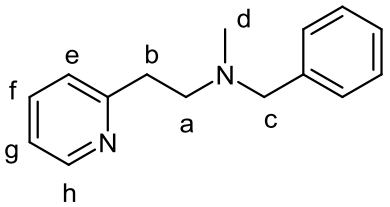
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_f), 1.87-2.02 (m, 2H, H_a), 2.28 (s, 3H, H_e), 2.46 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_d), 2.48-2.57 (m, 2H, H_b), 3.55 (dd, *J* = 8.0 Hz, 6.0 Hz, 1H, H_c), 6.82-7.03 (m, 3H, H_{ar}), 7.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.17-7.40 (m, 5H, H_{ar}).

^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 22.3(C_a), 32.4 (C_d), 34.6 (C_e), 42.4 (C_f), 55.3 (C_b) 65.4 (C_c), 90.4 (C_{ar}), 125.9 (C_{ar}), 126.9 (C_{ar}), 127.2 (C_{ar}), 128.4 (C_{ar}), 129.2 (C_{ar}), 129.7 (C_{ar}), 138.0 ($C_{q,ar}$), 139.1 ($C_{q,ar}$), 140.6 ($C_{q,ar}$).

MS (EI) m/z (%) 134.1 (100), 40.2 (43). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{18}H_{24}N$ $[M+H]^+$ 253.1903. Found 253.1900.

General procedure for *anti*-Markovnikov hydroamination of 2-vinylpyridine with *N*-methylbenzylamine or pyrrolidine: In a glovebox, a solution of $[Li(THF)_4][Y(CH_2TMS)_4]$ (12 mg, 0.025 mmol) in C_6D_6 (125 µL) was added into a solution of *(R)-N,N'*-dibenzyl-1,1'-binaphthyl-2,2'-diamine ligand (18 mg, 0.025 mmol) in C_6D_6 (125 µL) at ambient temperature. The clear reaction mixture turned to a deep yellow colored solution. The homogeneous reaction solution was then allowed to stir 2 min at ambient temperature and an aliquot (45 µL) was transferred to a vial under stirring containing a C_6D_6 solution (450 µL) of the secondary amine (0.45 mmol), 2-vinylpyridine (0.675 mmol) and ferrocene (0.18 mmol). The reaction mixture was then introduced into a screw-tap or a J. Young-tap NMR tube and the progress of the reaction was monitored by ^{1}H NMR spectroscopy using ferrocene as internal standard. The reaction mixture was quenched with ethanol and dried under vacuum after addition of silica gel. The product was extracted from silica gel with ethanol and purified on a preparative preparative TLC plate.

<u>*N*-benzyl-*N*-methyl-2-(pyridin-2-yl)ethanamine 53a:</u>



Chemical Formula: $C_{15}H_{18}N_2$

Molecular Weight: 226,3168 g.mol^{-1}

R_f = 0.48 (DCM/MeOH 90:10). Colorless oil (84 mg, 0.37 mmol, 82 % (contaminated with 9% of hydroaminoalkylation)

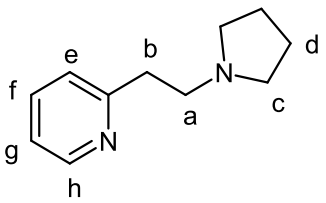
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 2.29 (s, 3 H, H_d), 2.78-2.88 (m, 2 H, H_b), 2.97-3.07 (m, 2 H, H_a), 3.57 (s, 2 H, H_c), 7.02-7.36 (m, 7 H, H_{ar}), 7.58 (ddd, *J* = 7.7 Hz, 7.7 Hz, 1.9 Hz, 1 H, H_f), 8.52 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H, H_h).

^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 36.4 (C_a), 42.2 (C_d), 57.5 (C_b), 62.4 (C_c), 121.2 (C_{ar}), 123.4 (C_{ar}), 127.1 (C_{ar}), 128.3 (2 C_{ar}), 129.1 (2 C_{ar}), 136.3 (C_{ar}), 139.2 ($C_{q,ar}$), 149.4 (C_{ar}), 160.8 ($C_{q,ar}$).

IR (thin film, NaCl) ν (cm^{-1}): 2962, 2790, 1593, 1570, 1475, 1436, 1148, 1122, 925, 732.

MS (EI) m/z (%) 134.0 (92), 90.9 (100). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{15}H_{19}N_2$ $[M+H]^+$ 227.1543. Found 227.1539.

<u>2-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)pyridine 53b:</u>



Chemical Formula: $C_{11}H_{16}N_2$

Molecular Weight: 176,2581 g.mol^{-1}

R_f = 0.51 (DCM/MeOH 90:10). Colorless oil (67 mg, 0.38 mmol, 84 %).

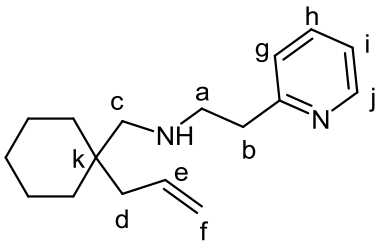
^{1}H NMR (360 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 1.72-1.83 (m, 4 H, H_d), 2.54-2.67 (m, 4 H, H_c), 2.80-2.92 (m, 2 H, H_b), 2.94-3.09 (m, 2 H, H_a), 7.09 (dd, *J* = 7.4 Hz, 5.2 Hz, 1 H, H_g), 7.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, H_e), 7.57 (ddd, *J* = 7.7 Hz, 7.7 Hz, 1.9 Hz, 1 H, H_f), 8.51 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H, H_h).

^{13}C{^{1}H} NMR (90 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 23.7 (C_d), 38.2 (C_a), 54.4 (C_c), 56.4 (C_b), 121.3 (C_{ar}), 123.3 (C_{ar}), 136.5 (C_{ar}), 149.4 (C_{ar}), 160.6 ($C_{q,ar}$).

MS (EI) m/z (%) 105.0 (20), 83.9 (100), 79.0 (19). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{11}H_{17}N_2$ $[M+H]^+$ 177.1386. Found 177.1389.

Procedure for tandem reaction of 2-vinylpyridine and C-(1-allylcyclohexyl)-methylamine 1c: In a glovebox, a solution of $[Li(THF)_4][Y(CH_2TMS)_4]$ (12 mg, 0.024 mmol) in C_6D_6 (500 µL) was added into a solution of *(R)-N,N'*-disubstituted-1,1'-binaphthyl-2,2'-diamine ligand (0.024 mmol) in C_6D_6 (500 µL) at ambient temperature. The clear reaction mixture turned to a deep yellow colored solution. The homogeneous reaction solution was then allowed to stir 10 min at ambient temperature and an aliquot (300 µL) was quickly introduced under stirring to a vial containing a C_6D_6 solution (450 µL) of *C*-(1-allylcyclohexyl)methylamine (0.24 mmol), 2-vinylpyridine (0.36 mmol) and ferrocene (0.096 mmol). The reaction mixture was then introduced into a screw-tap NMR tube and kept at room temperature for 2.5 h then heated at 100°C for 2.5 h. The progress of the reaction was monitored by ^{1}H NMR spectroscopy using ferrocene as internal standard. The reaction mixture was quenched with ethanol and dried under vacuum after addition of silica gel. The product was extracted from silica gel with ethanol and purified on a preparative preparative TLC plate.

***N*-((1-allylcyclohexyl)methyl)-2-(pyridin-2-yl)ethanamine 56:**



Chemical Formula: $C_{17}H_{26}N_2$

Molecular Weight: 258,4017 g.mol^{-1}

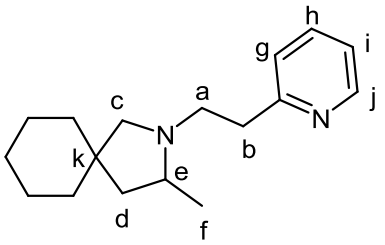
R_f = 0.54 (DCM/MeOH/Et_3N 90:10:1). White powder (20 mg, 0,08 mmol, 32 %).

^{1}H NMR (360 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 1.35-1.65 (m, 10 H, H_{Cy}), 2.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, H_d), 2.89 (bs, 2 H, H_c), 3.37-3.55 (m, 4 H, H_a, H_b), 5.10-5.22 (m, 2 H, H_f), 5.83 (ddt, *J* = 17.0 Hz, 10.1 Hz, 7.5 Hz, 1 H, H_e), 7.18-7.26 (m, 2 H, H_i, H_g), 7.69 (ddd, *J* = 7.7 Hz, 7.7 Hz, 1.8 Hz, 1 H, H_h), 8.39 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H, H_j).

^{13}C{^{1}H} NMR (90 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 21.4 (2 C_{Cy}), 25.9 (C), 31.1 (C), 33.5 (2 C_{Cy}), 36.4 (C_k), 39.5 (C_a), 49.1 (C_c), 54.9 (C_b), 119.7 (C_{ar}), 122.7 (C_{ar}), 124.1 (C_{ar}), 132.9 (C_{ar}), 137.9 (C_{ar}), 148.2 (C_{ar}), 159.2 ($C_{q,ar}$).

MS (EI) m/z (%) 134.9 (100), 106.0 (28). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{17}H_{27}N_2$ $[M+H]^+$ 269.2169. Found 269.2175.

3-methyl-2-(2-(pyridin-2-yl)ethyl)-2-azaspiro[4.5]decane 57:



Chemical Formula: $C_{17}H_{26}N_2$

Molecular Weight: 258,4017 $g.mol^{-1}$

R_f = 0.44 (DCM/MeOH/Et_3N 90:10:1). Yellow oil (52,7 mg, 0.20 mmol, 85 %).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 1.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, H_f), 1.19-1.51 (m, 11 H, H_d, H_{Cy}), 1.74 (dd, *J* = 12.4 Hz, 6.5 Hz, 1 H, H_d), 2.05 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H, H_c), 2.34-2.52 (m, 2 H, H_a, H_e), 2.91-3.04 (m, 2 H, H_b), 3.07-3.23 (m, 2 H, H_a, H_c), 7.10 (ddd, *J* = 7.5 Hz, 4.9 Hz, 1.0 Hz, 1 H, H_i), 7.20 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, H_g), 7.58 (ddd, *J* = 7.7 Hz, 7.7 Hz, 1.9 Hz, 1 H, H_h), 8.52 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H, H_j).

^{13}C{^{1}H} NMR (63 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 19.1 (C), 23.8 (C), 23.9 (C), 26.2 (C), 37.4 (C), 38.9 (C), 39.6 (C), 47.3 (C), 54.2 (C), 59.6 (C), 66.8 (C), 121.2 (C_{ar}), 123.4 (C_{ar}), 136.4 (C_{ar}), 149.4 (C_{ar}), 161.0 (C_{ar}).

IR (thin film, NaCl) ν (cm^{-1}): 3007, 2923, 2852, 2787, 1591, 1569, 1474, 1435, 1375, 747, 733.

MS (EI) m/z (%) 166.1 (100), 106.0 (32). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{17}H_{27}N_2$ $[M+H]^+$ 259.2169. Found 259.2166.

Chapitre V

Réaction d'hydroamination intermoléculaire catalysée par des précurseurs lithiés

Dans un contexte de recherche de procédés éco-compatibles croissant, l'utilisation de dérivés alcalins comme catalyseurs de la réaction d'hydroamination peut permettre de répondre à certaines de ces attentes.

Au laboratoire la *(R)-N,N'*-(dicyclopentyl)binaphtyldiamine a été utilisée comme inducteur de chiralité en combinaison avec des sels de lithium[1] dans la catalyse intramoléculaire d'hydroamination d'aminoalcènes (*Schéma 95*).

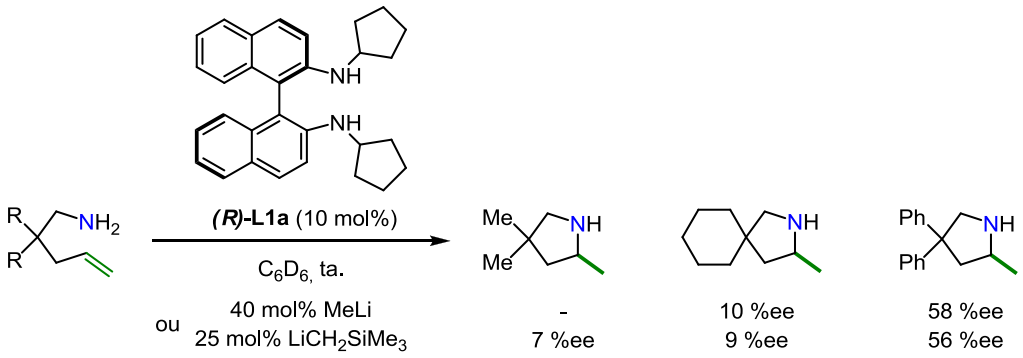


Schéma 97 : Travaux antérieurs du laboratoire

Ce système catalytique a montré de bonnes activités dans la catalyse de la réaction d'hydroamination intramoléculaire. Son application dans une version intermoléculaire pourrait permettre d'apporter des solutions supplémentaires à ce défi catalytique.

Au cours de ce chapitre une présentation de l'avancée des connaissances dans le domaine sera d'abord réalisée, afin de mettre en évidence les progrès, forces et limitations des systèmes catalytiques existants. La seconde partie de ce chapitre sera consacrée à l'application des systèmes catalytiques développés au laboratoire vers une version asymétrique de la catalyse de réaction d'hydroamination intermoléculaire d'alcènes.

[1] J. Deschamp, J. Collin, J. Hannedouche, E. Schulz, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *18*, 3329.

I) Rappels bibliographiques

La réaction d'hydroamination par le sodium métallique est connue depuis le milieu du XXème siècle[2], mais elle nécessitait des conditions particulièrement dures de réaction, impliquant des températures de l'ordre de 175 °C, en autoclave, sous des pressions pouvant aller jusqu'à 1 000 atm. dans le cas des condensations de l'ammoniac sur l'éthylène (Schéma 98).[2]

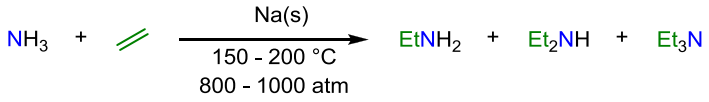
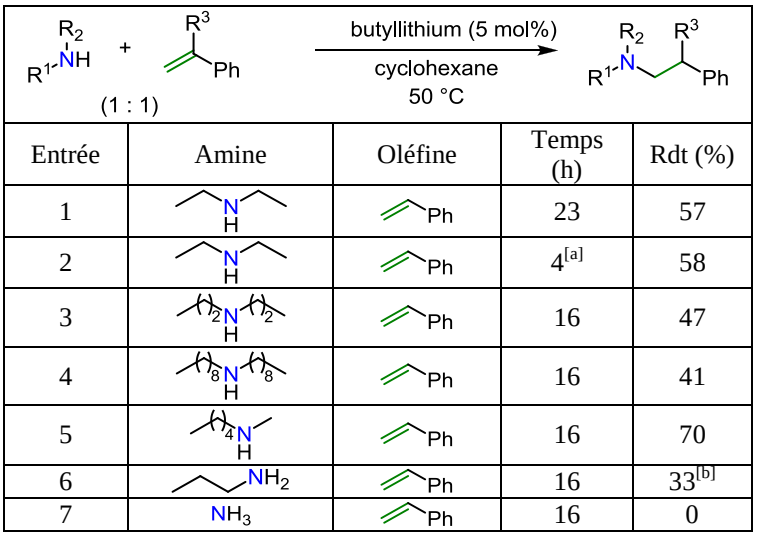


Schéma 98 : Ethylation de l'ammoniac en présence de sodium métallique

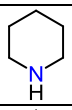
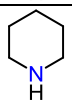
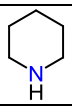
Il faut attendre les travaux de l'équipe de Falk[3] qui montrent que générer l'amidure *in-situ* à partir d'un sel lithié (*n*-BuLi ou *sec*-BuLi) en solution dans le cyclohexane permet de travailler dans des conditions particulièrement douces (50 °C) contrairement à ce que permettait le sodium métallique. Par cette procédure, plusieurs amines sont additionnées sur des diènes (1,3-butadiène ou isoprène) ou sur des dérivés du styrène, seuls les résultats obtenus avec ce dernier sont présentés au *Tableau 21*. Au cours des tests seul le régioisomère provenant d'une addition *anti*-Markovnikov a été observé.

Tableau 21 : Résultats obtenus par l'équipe de Falk à partir d'une catalyse au n-BuLi



Entrée	Amine	Oléfine	Temps (h)	Rdt (%)
1	N H	Ph	23	57
2	N H	Ph	4[a]	58
3	$(_)_2$N$(_)_2$ H	Ph	16	47
4	$(_)_8$N$(_)_8$ H	Ph	16	41
5	$(_)_4$N H	Ph	16	70
6	NH_2	Ph	16	33[b]
7	NH_3	Ph	16	0

[2] (a) R. Wegler, G. Pieper, *Chem. Ber.*, **1950**, *83*, 1. (b) B. W. Howk, E. L. Litlle, S. L. Scott, G. M. Whitman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 1899. (c) R. D. Closson, J. P. Napolitano, G. G. Ecke, A. J. Kolka, *J. Org. Chem.*, **1957**, *22*, 646.
[3] R. J. Schlott, J. C. Falk, K. W. Narducy, *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 4243.

8			5	81
9			6	42
10			5[a]	71

[a] THF utilisé comme solvant. [b] 2 équivalents de styrène / amine, produit de dihydroamination

Au cours de l'étude, seules des amines secondaires non aromatiques (*e.g.* diéthylamine, pipéridine) ont pu être additionnées sur le styrène à 50 °C en utilisant 5 mol% de butyllithium en solution dans le cyclohexane. Les amines primaires, pour leur part, ne conduisent qu'aux produits de dihydroamination tandis que les amines aromatiques ou l'ammoniac (entrée 7) n'offrent aucune réactivité, très probablement du fait d'un manque de nucléophilie de l'azote. Il a également pu être observé que l'utilisation de THF comme solvant permettait d'accélérer la réaction, la diéthylamine s'additionnant près de 6 fois plus vite sur le styrène dans le THF par rapport au cyclohexane (entrée 1 vs 2). L'encombrement stérique de l'amine a également une importance sur la vitesse de réaction, la *N*-méthylbutylamine étant plus réactive que la diéthylamine ou encore que la dipropylamine et la dinonylamine (respectivement entrées 5 vs 1, 3 et 4). La pipéridine offre la meilleure réactivité pour ce système conduisant à 81 % du produit d'addition *anti*-Markovnikov après seulement 5 heures de réaction (entrée 8). La réactivité d'un vinylaromatique disubstitué a également pu être montrée suite à l'addition de la pipéridine sur l'α-méthylstyrène conduisant à 42 % du produit *anti*-Markovnikov après 6 heures de réaction à 50 °C (entrée 9). Réaliser cette réaction dans le THF apporte une amélioration de l'activité, le produit d'addition *anti*-Markovnikov étant obtenu à hauteur de 71 % après 5 heures de réaction.

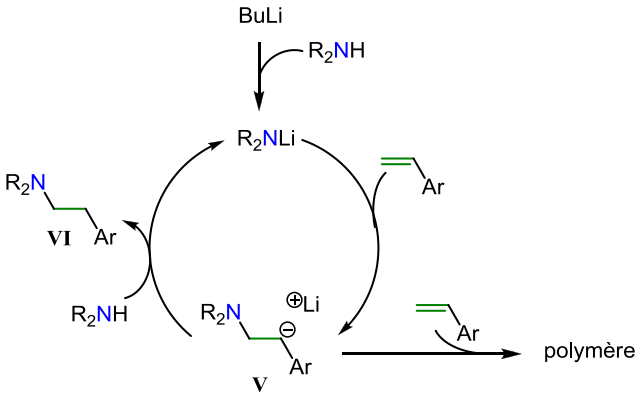


Schéma 99 : Mécanisme réactionnel proposé lors d'une catalyse au BuLi

Le suivi de l'évolution du milieu réactionnel par analyse UV-Visible montre une forte bande d'absorption à 330 nm, caractéristique pour une espèce de type anion benzylique. Les auteurs proposent en conséquence le mécanisme présenté au *Schéma 99* pour la transformation qui fait état du passage par un intermédiaire anion benzylique **V** pouvant conduire au produit d'HA *anti*-Markovnikov **VI** après une étape de protonolyse.

Les anilidures de lithium possèdent un caractère nucléophile plus faible que les amidures aliphatiques, ce qui peut expliquer leur manque de réactivité *vis-à-vis* du styrène. Partant de cette observation, le groupe de Beller émet l'hypothèse que la formation d'une paire d'ions plus dissociée devrait permettre d'augmenter la réactivité de l'anilidure. En l'occurrence il montre qu'un changement de base pour du *tert*-butanolate de potassium permet la réaction d'anilines avec le styrène[4] (Schéma 100).

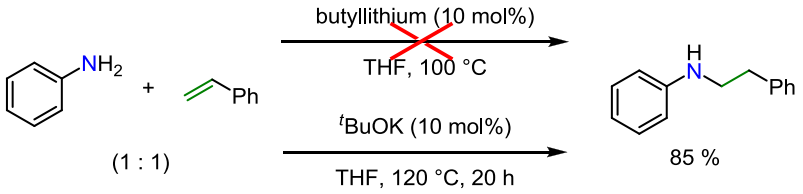
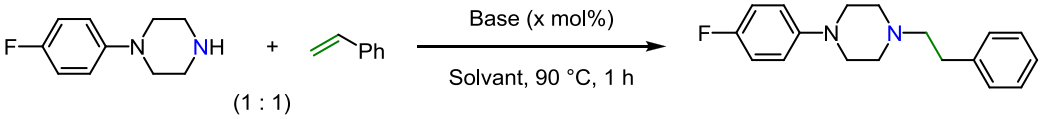


Schéma 100 : Différences de réactivité entre les dérivés lithiés ou potassés

Mais alors que cette base catalyse l'addition de dérivés d'anilines sur le styrène, elle est totalement inefficace avec des amines aliphatiques[5] (Tableau 22).

Tableau 22 : Différences de réactivité en fonction du solvant et de la base



Entrée	Solvant	Base	Base (x mol%)	Rdt
1	THF	*n*-BuLi	5	99
2	THF	*t*-BuOK	10	0
3	THF	*t*-BuOLi	10	0
4	DME	*n*-BuLi	10	88[a]
5	*n*-Hexane	*n*-BuLi	5	66
6	toluène	*n*-BuLi	5	43[b]

[a] 85 °C [b] 120 °C

[4] M. Beller, C. Breindl, T. H. Riermeier, M. Eichberger, H. Trauthwein, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 3389.
[5] M. Beller, C. Breindl, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 6359.

Les précatalyseurs à base d'alcoolate de potassium ou de lithium sont inactifs pour cette transformation (entrées 2 et 3 vs 1), probablement du fait de leur pKa trop faible (*t*-BuOH/*t*-BuO$^-$: pKa= ~32 (DMSO)) par rapport à celui de l'amine (MeN(CH$_2$)$_4$NH/MeN(CH$_2$)$_4$N$^-$: pKa= ~43 (DMSO)). D'autre part comme il avait déjà pu être observé, les solvants polaires tels que le THF ou le DME favorisent la réaction contrairement aux solvants apolaires comme l'hexane ou le toluène (entrées 1 et 4 vs 5 et 6). Beller et *al.* attribuent cet effet à une réactivité exacerbée de ces derniers grâce à une paire d'ions mieux dissociée.

Cette observation semble malgré tout dépendante de la réaction et/ou du système étudié puisque dans la catalyse de la réaction d'HA entre la diéthylamine et l'éthylène par du diéthylamidure de lithium, le toluène apparaît être un meilleur solvant que le THF[6] (Schéma 101).

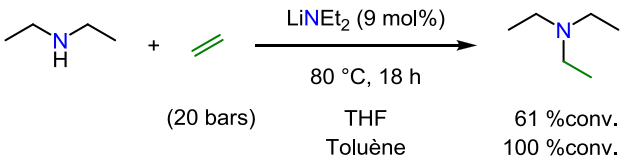
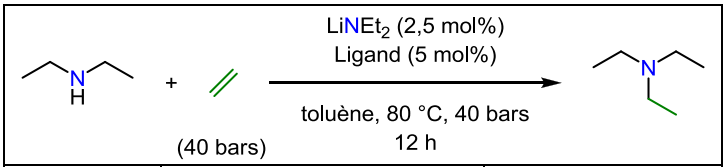


Schéma 101 : Modification de la réactivité en fonction du solvant

Au cours de cette même étude Beller[6] et *al*. observent des différences significatives de réactivité lors la réaction d'hydroamination catalytique entre l'éthylène et la diéthylamine en fonction des différents additifs chélatants ajoutés au milieu réactionnel (*Tableau 23*).

[6] V. Khedkar, A. Tillack, C. Benisch, J.-P. Melder, M. Beller, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2005**, *241*, 175.

Tableau 23 : Modification de la réactivité en fonction du ligand



Entrée	Ligand	Conversion (%)
1	-	8
2	Me_2N NMe_2 TMEDA	99
3	Et_2N NEt_2	20
4	Me_2N NMe_2	10
5	Me_2N NMe_2	1
6	Me_2N NMe_2	0
7	Ph Ph Me_2N NMe_2	0
8	N N Spartéïne	38

En l'absence de ligand, l'addition de la diéthylamine sur l'éthylène ne conduit qu'à 8 % de conversion après 12 heures de réaction (entrée 1). L'activité catalytique est fortement augmentée en présence de TMEDA, permettant d'atteindre une conversion totale durant le même temps de réaction (entrée 2). En revanche, aucune autre des diamines tertiaires utilisée, n'est parvenue à former un système aussi performant. L'augmentation de l'encombrement stérique des amines du ligand réduit sensiblement l'activité (entrée 3), mais la modification du pont liant les deux azotes semble posséder un impact plus important, son augmentation d'un carbone n'apporte presque plus d'accélération au système catalytique (10 % conv., entrée 4), tandis que l'augmentation de sa rigidité conduit à une diminution du rendement par rapport à l'absence de ligand (1 % conv., entrée 5 ; 0 %, entrée 7). L'éloignement des azotes, imposé par la géométrie trans du ligand conduit à une inhibition totale de la réaction par le ligand (entrée 6). La spartéïne permet d'obtenir une conversion moyenne de 38 % après 12 heures, ce qui n'atteint pas le résultat obtenu avec la TMEDA, mais constitue la meilleure conversion obtenue avec tous les autres ligands testés. Ces grandes différences d'activité peuvent s'expliquer par la modification de l'état d'agrégation des amidures de lithium en solution.

En effet, pour le butyllithium il a été montré qu'il peut être présent sous des états d'agrégation très variés en fonction du solvant allant d'une structure hexamérique (alcanes), ou tétramérique[7] (éther) ou encore présentant un mélange de tétramères et de dimères dans le THF[8] (Figure 50).

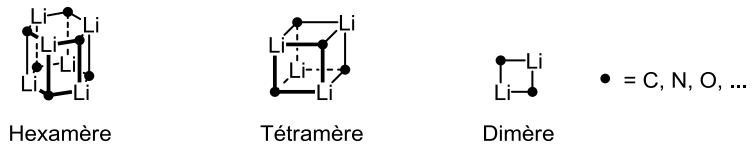


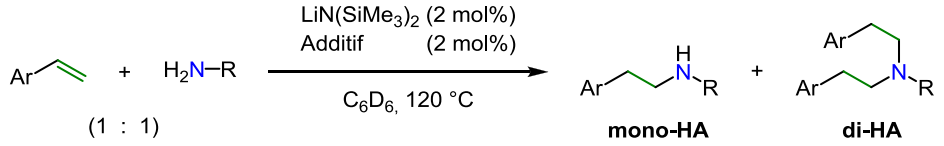
Figure 50 : quelques exemples d'agrégats du lithium

De nombreuses études ont été menées sur les différents états d'agrégations possibles[9] concluant que celle-ci dépend à la fois de l'espèce lithiée, de la température, de la concentration, du solvant et des autres espèces présentes en solution. Ceci peut expliquer les différences de réactivité en catalyse observées non seulement en fonction du solvant mais également en fonction des substrats/ligands utilisés, mais l'état d'agrégation le plus faible ne conduit pas nécessairement à la meilleure réactivité.[10]

Hultzsch et *al.* rapportent également l'utilisation de LiHMDS en présence d'un additif diamine tertiaire pour la catalyse intermoléculaire d'HA entre des dérivés du styrène et des amines primaires[11] (*Tableau 24*).

[7] H. L. Lewis, T. L. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 4664.
[8] J. F. McGarrity, C. A. Ogle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1805.
[9] (a) S. J. Zuend, A. Ramirez, E. Lobkovsky, D. B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 5939. (b) R. E. Mulvey, S. D. Robertson, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 11470. (c) H. J. Reich, *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 7130.
[10] D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.*, **1992**, *25*, 448.
[11] P. Horrillo-Martínez, K. C. Hultzsch, A. Gil, V. Branchadell, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 3311.

Tableau 24 : Résultats obtenus par le groupe de Hultzsh lors de catalyses par le LiHMDS



Entrée	Alcène	Amine	Additif	Temps (h)	Rdt isolé (%)	Ratio (mono/ di-HA)
1[a] 2[a]	**9**	**58**	- TMEDA	2,5 0,55	52 50	2,6 : 1 2,8 : 1
3	**27c**	**7**	TMEDA	19	54	7 : 1
4	**28c**		TMEDA	163	29	1 : 0
5	**29c**		TMEDA	1	33	1 : 0
6	**38**		TMEDA[b]	0,83	57	7,5 : 1
7 8	**47**		TMEDA (-)-spartéine	21 37	48 57[c]	1 : 0
9	**47**	**58**	(-)-spartéine	65	40[d]	1 : 0
10	**48**		(-)-spartéine	18	60[e]	1 : 0
11	**9**	**59**	TMEDA	113	58[f]	1 : 0
12		**60**	TMEDA	5,5	58	4 : 1

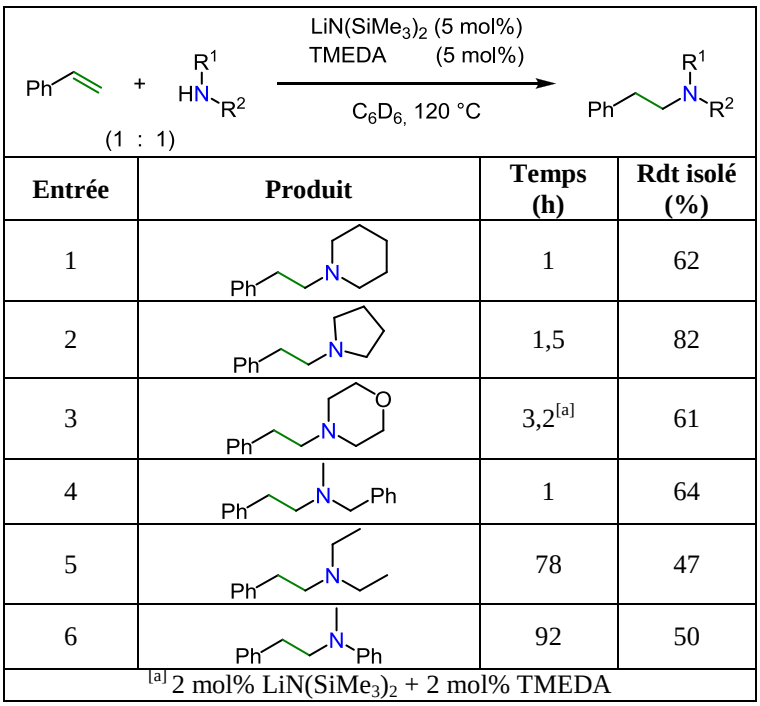
[a] Ratio alcène/amine (3 : 2). [b] 10 mol% $LiN(SiMe_3)_2$ + 10 mol% TMEDA. [c] 0 %ee. [d] 7 %ee. [e] 14 %ee. [f] 150 °C

Les rendements moyens obtenus sont en partie dus à la réaction compétitive d'oligomérisation du styrène dans ces conditions. Le LiHMDS seul possède une activité catalytique pour la réaction d'hydroamination entre le styrène **9** et la *p*-méthoxybenzylamine **58** dans le benzène à 120 °C, conduisant à un mélange de produits de mono et de dihydroamination dans un rapport 2,6 : 1 avec un rendement moyen de 52 % après 2,5 heures de réaction (Tableau 24, entrée 1). L'ajout de TMEDA permet d'améliorer considérablement l'activité du catalyseur, le même résultat étant obtenu dans ce cas en seulement un peu plus de 30 minutes sans modification du rapport entre les produits de mono et dihydroamination (entrée 2). La substitution en position *para* du noyau aromatique du styrène permet d'augmenter la sélectivité de la réaction en faveur du produit de monohydroamination (entrées 3, 4 et 5) mais cela ralentit également la réaction notamment lors d'une substitution

par le groupement *para*-méthoxy pour lequel il faut 163 heures de réaction à 120 °C pour obtenir 29 % de produit (entrée 4). L'utilisation du 2-vinylnaphthalène **38** comme partenaire oléfinique conduit aussi à un mélange de produits dans un rapport de 7,5 : 1 en faveur du produit de monohydroamination. L'utilisation d'α-méthylstyrène **47** permet de fournir sélectivement le produit de monohydroamination avec un rendement isolé de 48 % après 21 heures de réaction. Le changement de l'additif pour la diamine tertiaire chirale (-)-spartéine ne modifie que peu la vitesse de réaction, le produit de monohydroamination étant isolé à hauteur de 57 % après 37 heures de réaction, et ne conduit à aucune induction asymétrique (entrée 8). Un faible excès énantiomérique de 7 % peut être obtenu lors de l'utilisation de la *p*-méthoxybenzylamine **58** en tant que partenaire aminé (entrée 9) et la catalyse est plus efficace tant sur le plan de l'activité (18 heures, 60 % rdt) que pour l'énantiosélectivité (14 %) lors de l'utilisation du β-méthylstyrène (entrée 10). Mais les excès énantiomériques restent particulièrement faibles avec ce système pour lequel aucune étude d'influence du solvant n'est mentionnée.

L'utilisation d'amines secondaires permet d'éviter la formation du produit de di-hydroamination (Tableau 25).

Tableau 25 : Utilisation d'amines secondaire



Entrée	Produit	Temps (h)	Rdt isolé (%)
1		1	62
2		1,5	82
3		3,2[a]	61
4		1	64
5		78	47
6		92	50

[a] 2 mol% $LiN(SiMe_3)_2$ + 2 mol% TMEDA

Plusieurs amines secondaires ont pu être additionnées sur le styrène pour conduire aux produits issus d'additions de sélectivité *anti*-Markovnikov avec des rendements modérés à

bons (entrée 2 à 4). L'utilisation d'une amine plus encombrée stériquement comme la diéthylamine ralentit la réaction qui nécessite alors 78 h pour conduire à 47 % de produit (entrée 5). La *N*-méthylaniline a également pu être additionnée sur le styrène dans ces conditions conduisant à 50 % de produit après 92 h de réaction à 120 °C.

Conclusion

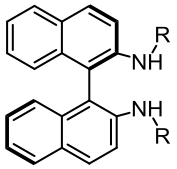
Les premiers travaux sur la catalyse de la réaction d'HA ont été réalisés avec le sodium métallique, mais ce métal a rapidement été substitué par des sels de lithium, ou dans une plus faible mesure de potassium. Ces derniers ont permis d'atteindre des procédures de catalyses intermoléculaires efficaces lors d'additions d'amines sur l'éthylène ou sur des oléfines conjuguées. Cependant la présence d'agrégats en solution rend l'identification de l'espèce catalytique difficile, et aucune règle ne permet de prédire leur réactivité. D'autre part les tentatives d'induction asymétrique réalisées à ce jour s'avèrent relativement peu performantes.

Dans ce contexte l'étude présentée dans ce chapitre s'est attachée à appliquer les systèmes énantiosélectifs, développés au laboratoire pour la réaction intramoléculaire, dans la version intermoléculaire de cette réaction afin d'en évaluer leur potentiel en catalyse asymétrique.

II) Catalyse de la réaction d'HA intermoléculaire par un sel lithié en présence de dérivés du BINAM

1. Utilisation de sels de lithium dans la catalyse d'HA intramoléculaire au laboratoire.

Au sein du laboratoire, l'utilisation de dérivés du BINAM (Figure 51) comme inducteur de chiralité lors de la réaction d'HA intramoléculaire catalysée par des sels de lithium a été rapportée.[12]



(*R*)-**L1b** : R = CH_2Ph
(*R*)-**L1a** : R = Cyp
(*R*)-**L1i** : R = Cy
(*R*)-**L1f** : R = *i*-Pr

Figure 51 : Présentation des différents ligands utilisés au cours de cette étude

[12] J. Deschamp, J. Collin, J. Hannedouche, E. Schulz, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 3329.

Ces derniers ont été employés en tant que ligand combinés avec la base lithiée $LiCH_2SiMe_3$ ajoutée en léger excès, comme catalyseurs de la réaction intramoléculaire d'hydroamination d'aminoalcènes (Schéma 102).

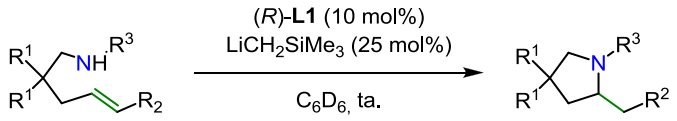
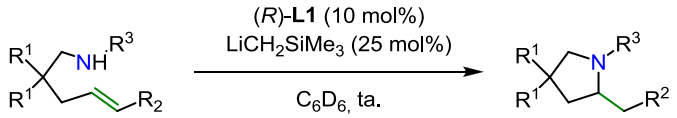
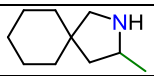
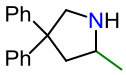
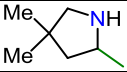
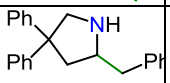
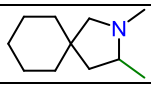


Schéma 102 : Réaction déjà réalisée au laboratoire

Il ressort de cette étude que le mélange du ligand (*R*)-**L1** (10 mol%) avec $LiCH_2SiMe_3$ (25 mol%) est capable de promouvoir la réaction intramoléculaire d'hydroamination de divers aminopentènes et d'induire une induction asymétrique sur les produits obtenus (Tableau 26). En revanche l'utilisation d'exactement 20 mol% de base (2 équivalents par rapport au ligand) ne conduit à aucune activité. L'utilisation de 10 mol% de $LiCH_2SiMe_3$ est également capable de catalyser la réaction mais plus lentement que lors de l'utilisation du système complet (ligand plus base), ce qui permet au système d'apporter des énantiosélectivités.

Tableau 26 : Résultats antérieurs du laboratoire en catalyse intramoléculaire énantiosélective

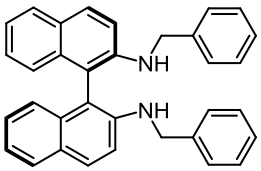


Entrée	Ligand	Produit	Temps (h)	Conv. (%)	ee (%)
1	(*R*)-**L1b**	2c 	2	> 95	7
2	(*R*)-**L1a**		2	> 95	9
3	(*R*)-**L1b**	2a 	19	90	18
4	(*R*)-**L1a**		2	90	56
5	(*R*)-**L1i**		24	87	48
6	(*R*)-**L1f**		4	75	55
7	(*R*)-**L1a**	2b 	60	> 95	7
8	(*R*)-**L1a**	2g 	0,33	> 95	0
9	(*R*)-**L1a**	2h 	24	> 95	5

Le composé spiro **2c** a pu être synthétisé efficacement avec ce système catalytique, une conversion totale ayant été obtenue en seulement deux heures de réaction à température ambiante mais avec un faible excès énantiomérique de 7 % (entrée 1). L'utilisation du ligand *(R)*-**L1a** n'a pas permis d'améliorer significativement l'excès énantiomérique restant à 9 % (entrée 2). La cyclisation vers la pyrrolidine **2a** s'est également révélée faiblement

énantiosélective avec le ligand (*R*)-**L1b** apportant un excès modéré de 18 % tandis que les ligands *(R)*-**L1a** (cyclopentyle), *(R)*-**L1c** (cyclohexyle) et *(R)*-**L1f** (*iso*-propyle) ont conduit à des excès de l'ordre de 50 %, le plus important ayant été obtenu par le ligand *(R)*-**L1a** délivrant le produit **2a** avec un excès énantiomérique de 56 %. Ce ligand ne s'est en revanche montré que très faiblement énantio-inducteur pour l'obtention des produits **2c** (7), **2g** (0) et **2h** (5 %ee).

Disposant déjà d'une expérience avec le ligand (*R*)-**L1b** (Figure 52), ce dernier a été choisi pour débuter cette étude.



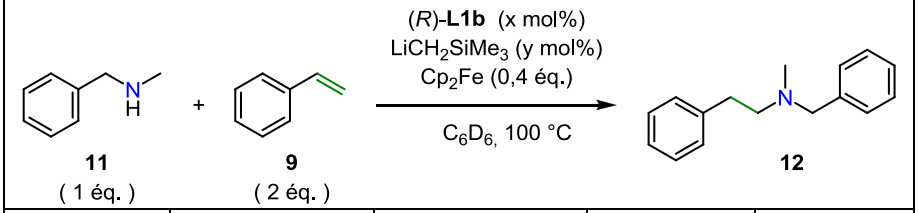
(*R*)-**L1b**

Figure 52 : Premier ligand utilisé afin de mettre au point les conditions réactionnelles

2. Influence de la quantité relative de ligand et de base lithiée sur l'activité catalytique en réaction d'HA intermoléculaire

Dans un premier temps l'influence de la proportion de ligand et de base sur l'activité du système catalytique a été étudiée lors de la réaction entre la *N*-méthylbenzylamine et le styrène à 100 °C dans le benzène en présence de ferrocène comme étalon interne (RMN ^{1}H) (Tableau 27).

Tableau 27 : Mise au point du ratio base/ligand



Entrée	x : y (mol%)	Ratio ligand/Li	Temps (h)	Rdt RMN (%)
1	3,2 : 6,4	1 : 2	120	0
2 3	3,2 : 8	1 : 2,5	0,25 1	81 92
4	0 : 3,2	0 : 1	0,25	96

La réaction peut être avantageusement conduite (entrée 2) à une température plus faible (100 °C) que celle utilisée lors des tests de catalyse avec le complexe d'yttrium (130

°C). Dans ces conditions réactionnelles aucun produit d'oligomérisation n'a pu être détecté par RMN après 16 heures de réaction à 100 °C.

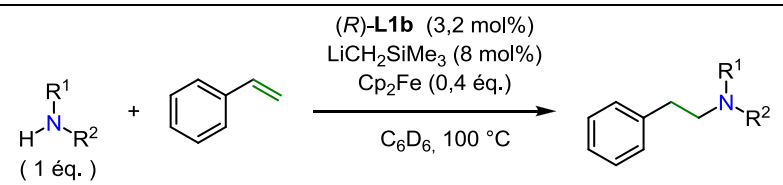
L'utilisation d'exactement deux équivalents de $LiCH_2SiMe_3$ par rapport au ligand ne permet pas de catalyser la réaction (Tableau 27, entrée 1). L'ajout d'un léger excès de lithien (0,5 éq. / ligand ou 1,6 mol% par rapport à l'amine)[12] permet de restaurer l'activité du système (entrées 2 et 3), le produit **12** étant formé avec un rendement RMN *quasi* quantitatif (92 %) après seulement 1 heure de réaction à 100 °C. La réaction conduite en présence de 3,2 mol% de lithien seul possède une activité similaire à celle observée avec 3,2 mol% de ligand (*R*)-**L1b** et 8 mol% de $LiCH_2SiMe_3$ (entrées 2 et 4). Ce test ne permet pas de mettre en évidence une éventuelle accélération de la vitesse de réaction en présence du ligand lithié puisque le produit **12** est obtenu avec un bon rendement dans les deux cas après 15 minutes de réaction.

En vue d'une application en catalyse asymétrique, l'utilisation des conditions impliquant 8 mol% de $LiCH_2SiMe_3$ et 3,2 mol% de ligand ont été retenues pour la suite de l'étude.

3. Etude de la modification de la structure de l'amine sur l'activité du système catalytique en réaction d'HA intermoléculaire

L'étude a été amorcée en testant la réactivité d'une amine primaire (benzylamine **7**) et des deux amines secondaires (*N*-méthylbenzylamine **11** et pyrrolidine **16**) sur le styrène (*Tableau 28*) afin d'établir un champ d'application du système catalytique avant d'envisager une version avec des substrats pouvant conduire à un produit chiral.

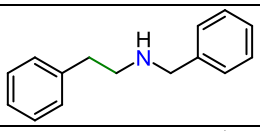
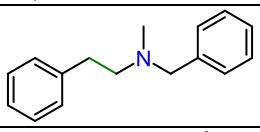
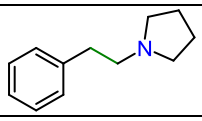
Tableau 28 : Application de la procédure à différentes amines



7 : R^1 = Bn, R^2 = H
11 : R^1 = Bn, R^2 = Me
16 : R^1, R^2 = -$(CH_2)_4$-

9

10 : R^1 = Bn, R^2
12 : R^1 = Bn, R^2 = Me
23 : R^1, R^2 = -$(CH_2)_4$-

Entrée	Produit	Temps (h)	Rdt RMN (%)
1 2	**10** 	5 48	53 98[a]
3 4	**12** 	0,25 1	81 92
5 6	**23** 	0,25 0,75	74 81[b]

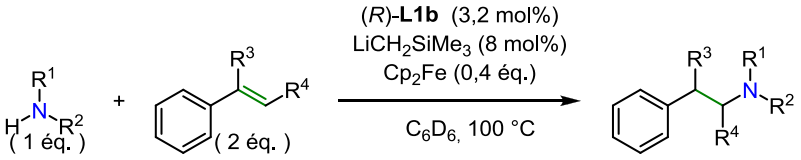
[a] Seul le produit de mono-HA *anti*-Markovnikov a été observé. [b] conversion maximale.

Ce système a permis, en présence de benzylamine, d'obtenir, très sélectivement, le produit de mono-hydroamination *anti*-Markovnikov **10** de manière quantitative après 48 h de réaction sans aucune trace de sous-produit. Mais l'amine primaire montre une moins bonne réactivité que la *N*-méthylbenzylamine (entrées 2 vs 4). Cette réaction de mono-hydroamination sélective d'amine primaire peut être justifiée par l'encombrement stérique plus important du produit **10** empêchant de ce fait son addition sur une seconde molécule de styrène. Cette sélectivité n'avait jusqu'alors par été observée[3,11] lors de la catalyse par des sels alcalins. L'utilisation de la pyrrolidine, pour former le produit **23**, apporte une réactivité proche de celle observée avec la *N*-méthylbenzylamine, bien que légèrement inférieure (entrées 3 vs 5). D'autre part, la réaction atteint un maximum de conversion à 81 % et le milieu réactionnel ne montre alors plus aucune évolution.

4. Utilisation de vinylarènes disubstitués : vers la formation de produit chiraux par réaction intermoléculaire

L'utilisation de 3,2 mol% de ligand (*R*)-**L1b** et 8 mol% de $LiCH_2SiMe_3$ a été maintenue pour les tests sur les oléfines disubstituées (Tableau 29), ces dernières conduisant à la formation de produits d'HA intermoléculaires chiraux.

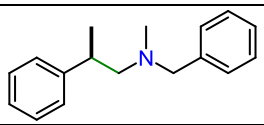
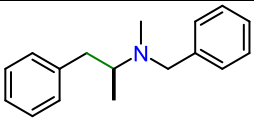
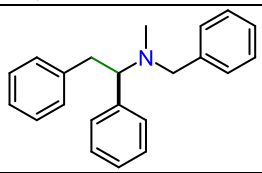
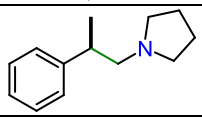
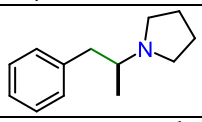
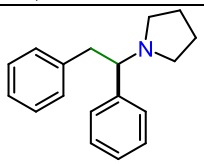
Tableau 29 : Utilisation d'oléfines disubstituées



11 : R^1 = Bn, R^2 = Me
16 : R^1, R^2 = -$(CH_2)_4$-

47 : R^3 = Me, R^4 = H
48 : R^3 = H, R^4 = Me
49 : R^3 = H, R^4 = Ph

63a : R^1 = Bn, R^2 = H, R^3 = Me, R^4 = H
63b : R^1 = Bn, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = Me
63c : R^1 = Bn, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = Ph
64a : R^1, R^2 = -$(CH_2)_4$-, R^3 = Me, R^4 = H
64b : R^1, R^2 = -$(CH_2)_4$-, R^3 = H, R^4 = Me
64c : R^1, R^2 = -$(CH_2)_4$-, R^3 = H, R^4 = Ph

Entrée	Produit	Temps (h)	Rdt RMN (%)
1	**63a** 	120	-
2	**63b** 	120	-
3	**63c** 	120	-
4 5	**64a** 	5 24	42 43[a][b]
6	**64b** 	120	-
7	**64c** 	120	-

[a] conversion maximale. [b] 0 %ee.

Une seconde substitution de la double liaison du styrène semble être un facteur limitant pour cette réaction (Tableau 29). En effet ni l'α-, ou β-méthylstyrène (**47** et **48**) ou le *cis*-stylbène **49** n'ont montré de réactivité avec la *N*-méthylbenzylamine dans les conditions réactionnelles employées (entrées 1, 2 et 3). Il en est de même avec l'utilisation de la pyrrolidine, à l'exception de l'α-méthylstyrène **47** qui a conduit à la formation de 42 % du produit **64a** après 5 heures de réaction avec une parfaite régiosélectivité en faveur du produit d'addition *anti*-Markovnikov (entrée 4). Il semble que la conversion maximale dans ces conditions soit atteinte puisqu'après 24 heures de réaction la quantité de produit **64a** formé

n'évolue plus (63 % de rendement RMN). L'hypothèse d'une inhibition par le produit a été émise pour justifier ce comportement. D'autre part, bien que le ligand soit énantiopur, le produit est obtenu de manière totalement racémique.

5. Conclusion

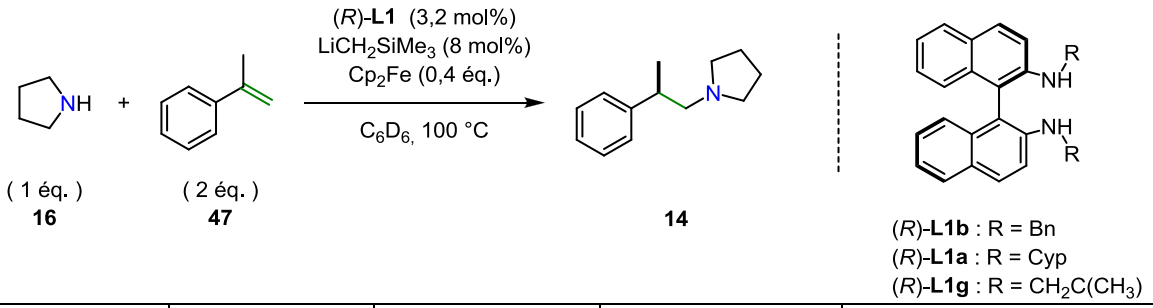
Le système catalytique composé d'un mélange de binaphtyldiamidure de lithium en présence d'un excès de $LiCH_2SiMe_3$, s'est montré efficace dans la catalyse de la réaction d'hydroamination intermoléculaire entre le styrène et des amines secondaires ou primaires dans le benzène à 100 °C. La benzylamine s'est montrée moins réactive que son analogue secondaire méthylé, mais le système catalytique a permis de conduire à la formation exclusive du produit de mono-hydroamination (phényléthyl)benzylamine **10**. En revanche l'addition d'amines sur des vinylarènes disubstitués s'est révélée particulièrement limitée, seule la pyrrolidine étant parvenue à réagir avec l'α-méthylstyrène pour conduire au produit d'hydroamination *anti*-Markovnikov **64a** avec un rendement modéré et une absence d'excès énantiomérique en présence du ligand (*R*)-**L1b**. Une étude plus approfondie des conditions réactionnelles a été conduite avec l'utilisation d'autres ligands afin de tenter d'améliorer l'énantioinduction.

III) Catalyse entre l'α-méthylstyrène et la pyrrolidine : influence des conditions réactionnelles

1. Influence de la structure du ligand sur la réaction

En tenant compte de l'expérience antérieure du laboratoire, le ligand (*R*)-**L1b** a été rapporté pour n'offrir qu'une faible induction asymétrique en catalyse de cyclohydroamination. A ce titre l'utilisation de différents ligands a été envisagée dans la catalyse de la réaction d'HA entre la pyrrolidine **16** et l'α-méthylstyrène **47** (*Tableau 30*).

Tableau 30 : Influence du ligand sur la réactivité



Entrée	ligand	Temps (h)	Rdt RMN (%)	Ee (%)
1	(*R*)-**L1b**	24	43	-
2		120	43	0
3	rac.-**L1b**	24	67	-
4		120	67	-
5	(*R*)-**L1a**	24	13	-
6		120	13	0
7	(*R*)-**L1g**	24	8	-
8		120	8	0
9	-	24	78	
10		120	78	

Au cours de la réaction seule la formation du produit **64a** est observée sans aucune trace d'autres sous-produits (régioisomères ou oligomères).

La modification de la structure du ligand possède un fort impact sur la conversion maximale de la réaction (Tableau *30*). Ainsi le changement de (*R*)-**L1b** (Bn) pour *(R)*-**L1a** (Cyp) diminue considérablement la conversion maximale passant de 43 % à 13 % (respectivement entrées 2 et 6). La conversion maximale n'atteint que 8 % suite à l'utilisation du ligand *(R)*-**L1g** ($CH_2(CH_3)_3$) (entrée 8). L'utilisation du ligand **L1b** racémique (entrée 3 et 4) apporte de meilleurs résultats que son équivalent énantio-pur (67 % de rdt RMN contre 43 %), tandis que réaliser la réaction en l'absence de ligand permet d'atteindre une conversion maximale de 78 %.

Bien que chaque ligand montre une influence non négligeable sur la réaction, aucun de ceux utilisés n'a conduit à un énantio-enrichissement du produit **64a**. Probablement car la présence de ligand diminue l'activité du système catalytique et seule la quantité d'amidure « libre » en solution provenant de l'excès de $LiCH_2SiMe_3$ introduit initialement conduit à un cycle catalytique. La modification de la conversion maximale de la réaction en fonction du ligand employé et la différence de résultat obtenu entre les ligands **L1b** racémique et énantiopur amènent à émettre l'hypothèse que les ligands ainsi que le produit ont une influence sur l'état d'agrégation des amidures de lithium en solution au cours de la réaction.

Beller[6] et *al*. avaient déjà montré que la présence d'additifs aminés pouvait considérablement modifier le comportant du système catalytique en réaction d'HA intermoléculaire.

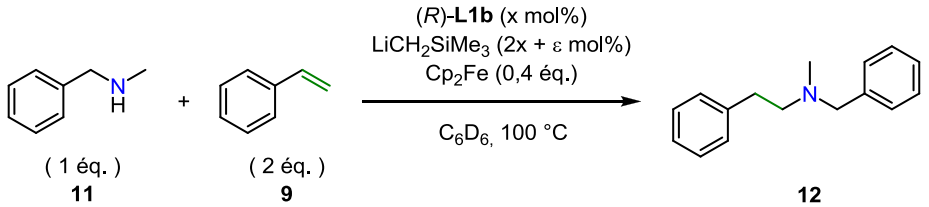
2. Influence des conditions réactionnelles sur la conversion maximale

Différentes modifications des conditions réactionnelles ont été envisagées, afin de comprendre leur influence sur la réactivité du système catalytique.

2.1. Influence de la quantité de ligand lithié engagée sur l'activité du système catalytique

Pour tenter de mieux comprendre l'influence du ligand dans la réaction, des tests ont été conduits en maintenant la quantité d'excès de $LiCH_2SiMe_3$ (qui catalyse la réaction) constante, mais en variant la quantité de ligand lithié (ligand + 2 éq. de $LiCH_2SiMe_3$) comme cela est présenté au *Tableau 31*.

Tableau 31 : Résultats obtenus en variant la quantité de ligand dilithié



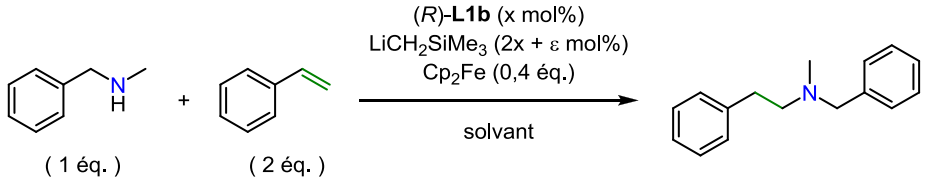
Entrée	Ligand L1 (x mol%)	Excès de $LiCH_2SiMe_3$ (ε mol%)	Temps (h)	Rdt RMN (%)
1	3	1,5	0,3	81
2	10	1,5	0,3	8
3	20	1,5	0,3	0

Il est apparu (Tableau 31) qu'augmenter la quantité de ligand lithié lors de la catalyse résultait en une chute significative de l'activité du système. L'utilisation de près de 3 fois plus de ligand lithié (10 mol% contre 3 mol%) conduit à une chute de rendement d'un facteur 10 (entrées 1 vs 2). Si la quantité de ligand lithié est augmentée jusqu'à 20 mol% l'activité catalytique du système vis-à-vis de la réaction d'hydroamination entre la *N*-méthylbenzylamine et le styrène est totalement annulée. Des effets d'inhibition par le ligand de la réaction d'addition de la diéthylamine sur l'éthylène avaient déjà été observés par Beller[6] et *al*.

2.2. Influence du solvant sur l'activité du système catalytique.

La réaction a été menée dans le THF (*Tableau 32*). Ce solvant plus polaire et coordinant que le benzène est connu pour réduire l'état d'agrégation des dérivés de lithium en solution.[9]

Tableau 32 : Différence de réactivité en fonction du solvant



Entrée	Ligand (x mol%)	Excès de $LiCH_2SiMe_3$ (ε mol%)	Solvant	Température (°C)	Temps (h)	Rdt RMN (%)
1	3	1,5	C_6D_6	100	0,3	81
2	3	1,5	THF [D_8]	21	0,3	87
3	10	1,5	THF [D_8]	21	0,3	28
4	20	1,5	THF [D_8]	21	0,3	0

Il est apparu (Tableau 32) que le changement de solvant par du THF conduit aux mêmes activités que celles observées avec le benzène mais cette fois à température ambiante à la place de 100 °C (entrée 1 vs 2). En revanche le ligand dilithié possède toujours une influence négative sur la réactivité du système. Augmenter la proportion de ligand dilithié a pour conséquence de réduire considérablement la vitesse de réaction allant jusqu'à l'annuler pour 20 mol% en ligand dilithié.

Les résultats obtenus jusqu'alors ne sont pas en faveur de l'utilisation de complexes de binaphthyl-bisamidure de lithium dans la catalyse de la réaction d'hydroamination.

IV) Catalyse de la réaction d'hydroamination intermoléculaire par $LiCH_2SiMe_3$ dans le THF

Il a pu être mis en évidence que la réaction d'HA entre la *N*-méthylbenzylamine et le styrène pouvait avoir lieu dans des conditions très douces (température ambiante) en utilisant une quantité catalytique de $LiCH_2SiMe_3$ dans le THF. Une étude du champ d'application de cette méthodologie a été conduite.

1. Etude de l'influence de la structure de l'amine sur la catalyse

Plusieurs amines (Figure 53) ont été testées dans la réaction d'HA intermoléculaire sur le styrène.

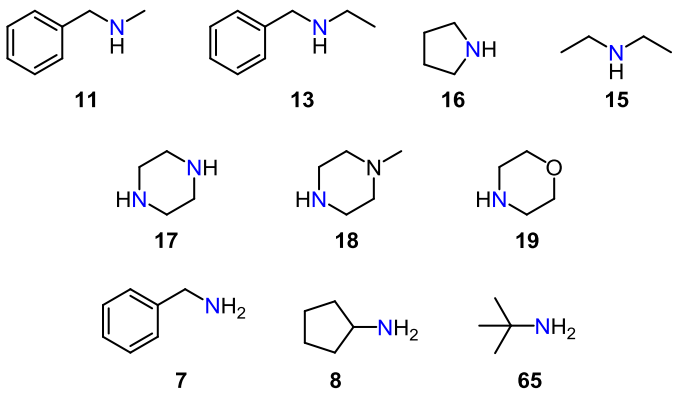
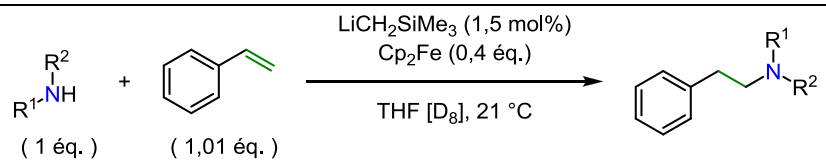


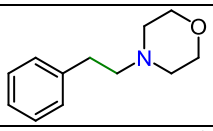
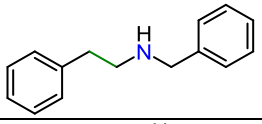
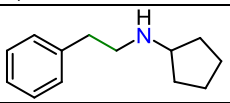
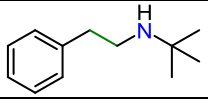
Figure 53 : Présentation des différentes amines utilisées au cours de cette étude

Aucune trace d'oligomérisation du styrène n'ayant été détectée au cours des tests précédents, la quantité de styrène introduite a été réduite à 1 équivalent lors des essais de catalyse (*Tableau 33*).

Tableau 33 : Résultats obtenus en variant le partenaire aminé



Entrée	Amine	Produit	Temps (h)	Rdt RMN (%)
1 2	**11**	**12**	0,16 0,5	87 > 98
3 4	**13**	**20**	0,50 5	16 38
5 6	**16**	**23**	0,50 0,66	95 > 98
7 8 9	**15**	**22**	0,5 0,75 2	70 86 > 98
10	**17**	**24**	0,5	> 98
11 12	**18**	**25**	0,16 0,5	95 > 98

13 14	**19**	**26** 	0,5 0,75	94 > 98
15 16	**7**	**10** 	1 5	12 25
17 18	**8**	**66** 	1 5	18 32
19	**65**	**67** 	1	< 5

L'utilisation de 1,5 mol% de $LiCH_2SiMe_3$ à température ambiante dans le THF a permis de conduire à la formation, régiosélective des produits d'addition *anti*-Markovnikov (Tableau 31). Ainsi, ces conditions appliquées entre la *N*-méthylbenzylamine et le styrène permettent d'obtenir le produit d'HA **12** quantitativement en 30 minutes (entrée 2) et il faut 40 minutes pour obtenir le même résultat avec la pyrrolidine (entrée 6). L'encombrement de la *N*-éthylbenzylamine **13** ralentit la réaction puisqu'après 5 heures le produit d'HA **20** n'est généré qu'à hauteur de 38 % (entrée 4) alors que la diéthylamine **15** conserve une bonne activité ne nécessitant que 2 heures de réaction pour conduire quantitativement au produit **22**. Les amines polyhétéroatomiques possèdent également des activités très intéressantes puisque les produits **24**, **25** et **26** ont tous pu être obtenus avec d'excellents rendements en une demi-heure (entrées 10, 12 et 13). L'emploi d'amines primaires conduit à une réactivité sensiblement plus faible que celle observée avec les amines secondaires, même encombrées. En effet, la benzylamine **7** et la cyclopentylamine **8** ne conduisent, après 5 heures, qu'à 25 et 32 % des produits **10** et **66** respectivement, mais avec une parfaite sélectivité en produit de monohydroamination. Ce résultat est intéressant car il pourrait être mis à profit pour alkyler sélectivement une amine secondaire en présence d'une amine primaire. D'autre part la tert-butylamine **65**, qui possède un fort encombrement stérique, ne conduit qu'à une réactivité très faible où moins de 5 % du produit **67** ont pu être détectés par RMN ^{1}H du milieu réactionnel après 1 heure de réaction.

2. Réactivité de différentes oléfines dans la réaction d'HA catalysée par $LiCH_2SiMe_3$

Après avoir identifié les limitations liées au partenaire aminé, l'influence de différentes substitutions de l'alcène a été étudiée. La réaction a été réalisée entre la *N*-méthylbenzylamine ou la pyrrolidine sur le panel d'oléfines détaillé dans la Figure 54.

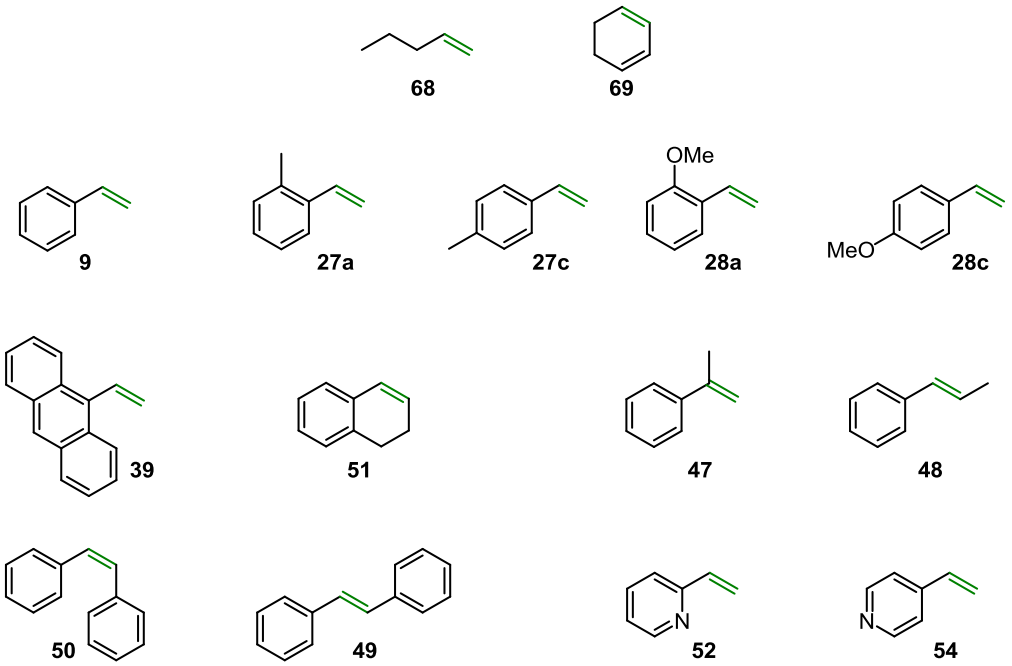
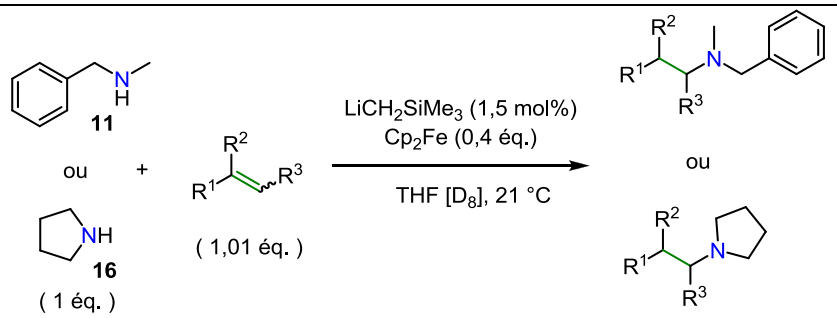
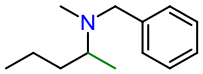
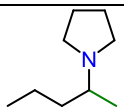
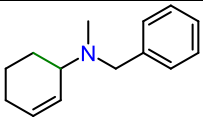
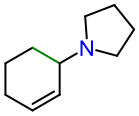
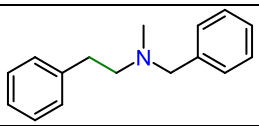
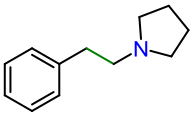
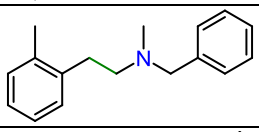
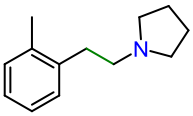
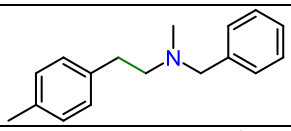
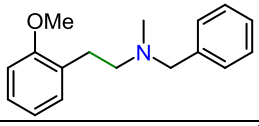
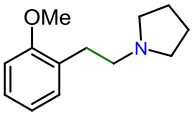
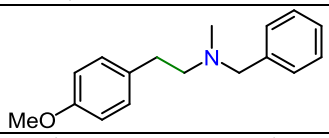
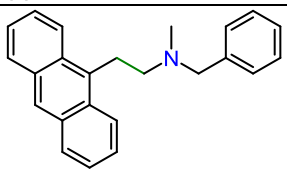
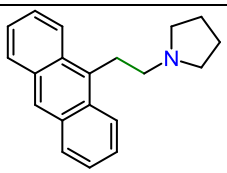
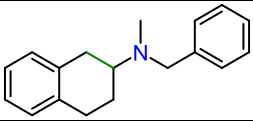
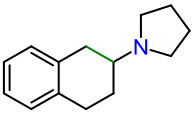
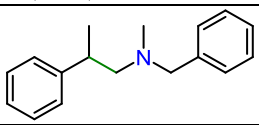
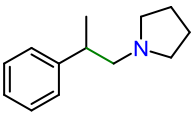
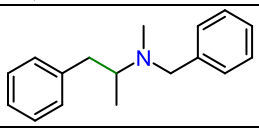
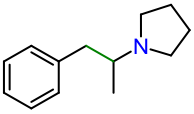


Figure 54 : Présentation des différents partenaires oléfiniques utilisés au cours de cette étude

La procédure utilisée est identique à celle appliquée précédemment et met en jeu 1,5 mol% de $LiCH_2SiMe_3$ à température ambiante dans le THF, pour catalyser la réaction d'HA entre la *N*-méthylbenzylamine ou la pyrrolidine et une oléfine introduites en quantité stœchiométrique (*Tableau 34*).

Tableau 34 : Résultats obtenus lors de réactions sur différentes oléfines



Entrée	Oléfine	Produit	Temps (h)	Rdt RMN (%)	Produit	Temps (h)	Rdt RMN (%)
1	**68**	- 	120	0[a]	- 	120	0[a]
2	**69**	- 	120	0[b]	- 	120	0[b]
3 4	**9**	**12** 	0,16 0,5	87 > 98	**23** 	0,50 0,66	95 > 98
5 6 7	**27a**	**30a** 	0,16 0,5 1	58 82 > 98	**35a** 	0,25 0,5 1	55 79 > 98
8 9 10	**27c**	**30c** 	0,25 0,5 1	40 58 97	- -	-	-
11	**28a**	**31a** 	0,25	> 98	**36a** 	0,25	> 98
12 13	**28c**	**31c** 	1 8	18 37	- -	-	-
14	**39**	**41a** 	12	0	**41b** 	12	0
15	**51**	**63e** 	120	0	**64e** 	120	0
16 17	**47**	**63a** 	2 96	16 59	**64a** 	5 96	22 58
18	**48**	**63b** 	120	0	**64b** 	120	0

19	**50**	**63c**		120	0	**64c**		120	0
20	**49**	**63d**		120	0	**64d**		120	0
21	**52**	**53a**		0,16	0[c]	**53b**		0,16	0[c]
22	**54**	-		0,16	0[c]	-		0,16	0[c]

[a] Pentène 3 éq., 50 °C, isomérisation. [b] Réaction secondaire du cyclohexa-1,3-diène la formation de benzène est observée mais aucune oligomérisation et l'amine reste inchangée.[c] Oligomérisation totale en quelques secondes.

L'application de ces conditions de catalyse sur diverses oléfines n'a été concluante qu'avec des dérivés styréniques faiblement encombrés (Tableau 34). Le pentène comme le cyclohexa-1,3-diène n'ont conduit à aucun produit d'HA que ce soit avec la *N*-méthylbenzylamine ou la pyrrolidine (entrées 1 et 2) en revanche des réactions de réarrangement de doubles liaisons ont pu être observées sur les deux oléfines.

La *N*-méthylbenzylamine et la pyrrolidine réagissent sensiblement à la même vitesse sur chaque substrat. Ainsi un rendement RMN quantitatif a pu être obtenu avec ces deux amines sur l'*ortho*-méthylstyrène **27a** en une heure à température ambiante (entrée 7) et 15 minutes ont été nécessaires pour produire intégralement les produits **31a** et **36a** issus des réactions avec l'*ortho*-méthoxylstyrène **28a** (entrée 11). L'isomère *para* du méthylstyrène **27c** est moins réactif que l'isomère *ortho*, mais il est tout de même intégralement converti avec la *N*-méthylbenzylamine en une heure pour conduire au produit *anti*-Markovnikov **30c** (entrée 10). Le *para*-méthoxylstyrène **28c** est beaucoup moins réactif ne donnant que 37 % du produit **31c** après 8 heures de réaction (entrée 13). Le 9-vinylanthracène **39** ne réagit dans ces conditions (entrée 14), ni les oléfines β-substituées **51** et **48** à **50** (entrées 15, 17, 18, 19 et 20). En revanche l'α-méthylstyrène **47** a réagi en présence de *N*-méthylbenzylamine **11** ou de pyrrolidine **16** pour conduire aux produits d'addition *anti*-Markovnikov **63a** et **64a** respectivement, ces derniers étant obtenus avec près de 60 % de rendement RMN après 4 jours de réaction à température ambiante. Dans le cas de la 2- ou de la 4-vinylpyridine (**52** ou

54) aucune réaction d'hydroamination n'a pu être observée (entrées 21 et 22), une réaction rapide d'oligomérisation ayant lieu dès l'ajout du lithien.

3. Conclusion

3.1. Conclusion de l'étude sur la catalyse intermoléculaire par des sels de lithium

Il a pu être mis en évidence que le système catalytique, mis au point pour des réactions de cyclohydroamination, utilisant un dérivé chiral de binaphtyldiamine, à hauteur de 10 mol%, en présence de $LiCH_2SiMe_3$ (25 mol%) dans le benzène, permettait de catalyser la réaction d'hydroamination intermoléculaire entre différentes amines et des dérivés du styrène peu encombrés et non β-substitués. Mais ce système s'est montré non énantiosélectif ; de plus il est apparu que la présence du ligand avait un impact négatif sur la réactivité du système. La recherche d'éléments permettant d'expliquer le comportement particulier de ce système a permis de découvrir que l'utilisation de THF en tant que solvant améliorait la réactivité et permettait de conduire les réactions de catalyse à température ambiante. Ces résultats ont conduit à la mise au point d'une procédure simple, efficace et rapide pour catalyser la réaction de mono-hydroamination entre de nombreuses amines, même primaires bien que ces dernières soient moins réactives, et des dérivés du styrène non β-substitués. Cette procédure de catalyse basique à partir de précurseurs commerciaux donne de meilleurs résultats que les procédures similaires disponibles dans la bibliographie.[16,19] Le changement notable qui peut expliquer cette différence réside dans l'utilisation d'une base solide isolée, qui par conséquent n'apporte aucun co-solvant dans le milieu réactionnel (*n*-BuLi en solution dans l'hexane), ces derniers étant susceptibles d'augmenter l'agrégation des espèces lithiées. D'autre part l'acide conjugué résultant d'une protonation des 1,5 mol% $LiCH_2SiMe_3$ est inerte au cours de la réaction, ce qui n'est pas nécessairement le cas pour d'autres bases communément employées comme LiHMDS.

3.2. Comparaison des systèmes catalytiques à base d'yttrium et de sels de lithium mis au point au cours de ce travail de doctorat.

D'une manière générale les deux systèmes catalytiques étudiés ont permis de réaliser la réaction d'HA intermoléculaire entre un panel d'amines riches en électrons et des dérivés du styrène avec une parfaite régiosélectivité en faveur du produit d'hydroamination *anti*-Markovnikov (Schéma 103).

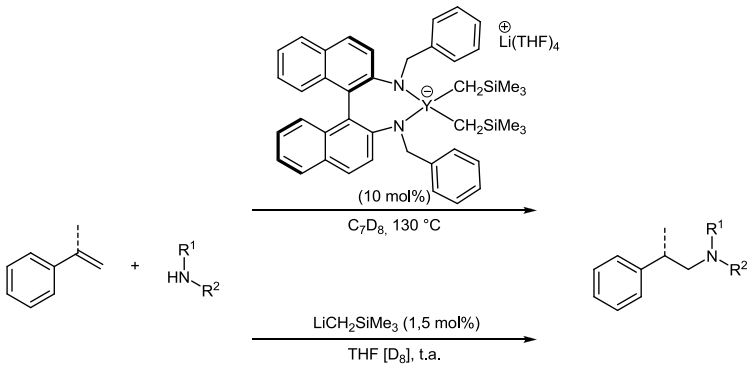


Schéma 103 : Schéma général présentant les catalyses effectuées à l'yttrium et au lithium

De plus chacun a permis de fournir sélectivement le produit de mono-hydroamination dans le cas de l'utilisation d'amines primaires même en présence d'un excès d'oléfine. En revanche les deux systèmes sont fortement limités par l'encombrement stérique de la double liaison. Néanmoins des particularités propres à chaque système existent. D'une part les conditions réactionnelles sont totalement différentes pour les deux métaux, le terre rare nécessite de nombreuses heures de réaction à 130 °C pour conduire à des conversions presque totales tandis que le lithium réagit à température ambiante apportant de bonnes conversions en quelques dizaines de minutes dans la majorité des cas. D'autre part la température nécessaire lors de la catalyse avec le complexe d'yttrium conduit à la formation d'oligomères de l'oléfine ce qui n'est pas observé à température ambiante avec le sel de lithium, permettant d'utiliser dans ce cas l'oléfine en quantité équimolaire par rapport à l'amine. Le sel de lithium autorise également l'utilisation d'amines plus encombrées comme la diéthylamine comme partenaire d'hydroamination. Mais ce dernier ne montre aucune réactivité dans la réaction d'hydroamination sur la 2-vinylpyridine, conduisant uniquement à la formation d'oligomères, alors que le complexe d'yttrium procède très efficacement à température ambiante.

V) Experimental section

General:

All manipulations were carried out under an argon atmosphere by using standard Schlenk or glove box techniques. Benzene-[D_6] was dried with sodium benzophenone ketyl, transferred under vacuum and stored over activated 3Å molecular sieves. All amines, styrene derivatives and vinylpyridine were dried on calcium hydride and transferred under vacuum. 2-vinylnaphthalene and 9-vinylanthracene were dried under vacuum. Ferrocene and piperazine were purified by sublimation. All amines and alkenes derivatives were further dried for at least 2 h on 3Å molecular sieves with a few drops of benzene-[D_6] prior to use.

Nuclear Magnetic Resonance:

^{1}H NMR spectra and ^{13}C NMR spectra were recorded on either Bruker AM 250, Bruker AV 300 and AV 360 and DRX 400 NMR spectrometers, operating at 250, 300, 360 and 400 MHz respectively. The chemical shifts (δ) are reported in part per million (ppm) relative to the TMS resonance used as internal standard and coupling values (*J*) are given in hertz (Hz).

The NMR spectra were recorded in the following solvents:

$CDCl_3$ ^{1}H NMR: 7.26 ppm / ^{13}C NMR: 77.1 ppm

C_6D_6 ^{1}H NMR: 7.16 ppm / ^{13}C NMR: 128.1 ppm

THF-[D_8] ^{1}H NMR: 1.72 and 3.58 ppm / ^{13}C NMR: 25.3 and 67.2 ppm

NMR multiplicities are abbreviated as follows:

s: singlet	q: quartet	dd: doublet of doublet
d: doublet	m: multiplet	dt: doublet of triplet
t: triplet	bs: broad singlet	

Mass spectrometry:

Mass spectra were recorded on a Finnigan MAT 95 S spectrometer.

IR spectrometry:

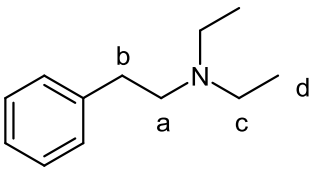
IR spectra were recorded on Perkin Elmer Spectrum 100 spectrometer

General procedure for *anti*-Markovnikov hydroamination of styrene derivatives in the presence of chiral ligand: In a glovebox, a solution of $LiCH_2SiMe_3$ (3.5 mg, 3.75 μmol) in benzene-[D_6] or THF-[D_8] (200 μL) was added to a solution of the appropriate ligand (1.5 μmol) in benzene-[D_6] or THF-[D_8] (250 μL). The raction mixture was allowed to stir for 5 min at r.t. before being transferred to a vial containing the appropriate amine (0.45 mmol), the styrene derivative (0.90 mmol) and ferrocene (33.5 mg, 0.18 mmol). The reaction mixture was then introduced into a screw-tap or a J. Young-tap NMR tube and the progress of the reaction was monitored by ^{1}H NMR spectroscopy using ferrocene as internal standard.

General procedure for *anti*-Markovnikov hydroamination of styrene derivatives with *N*-methylbenzylamine or pyrrolidine: In a glovebox, a solution of $LiCH_2SiMe_3$ (0.6 mg, 0.60 μmol) in THF-[D_8] (400 μL) was transferred to a vial containing the appropriate amine (0.4 mmol), the styrene derivative (0.4 mmol) and ferrocene (0.08 mmol). The reaction mixture was then introduced into a screw-tap or a J. Young-tap NMR tube and the progress of the reaction was monitored by ^{1}H NMR spectroscopy using ferrocene as internal standard. The reaction mixture was quenched with ethanol and the product was purified on a preparative preparative TLC plate.

Products **12**, **23**, **30a**, **30c**, **31a**, **35a** and **36a** have already been described in the experimental section of chapter IV.

***N*,*N*-diethyl-2-phenylethanamine 22:**



Chemical Formula: $C_{12}H_{19}N$

Molecular Weight: 177,2860 g.mol^{-1}

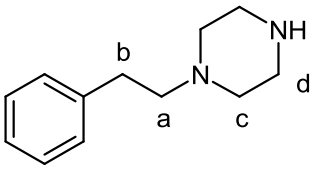
R_f = 0.51 (DCM/MeOH 90:10). Colorless oil (60 mg, 0.34 mmol, 84 %).

^{1}H NMR (360 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 1.04 (t, *J* = 7.0 Hz, 6 H, H_d), 2.41 (q, *J* = 7.0 Hz, 4 H, H_c), 2.64-2.74 (m, 2 H, H_b), 2.81-2.90 (m, 2 H, H_a), 7.16-7.37 (m, 5H, H_{ar}).

^{13}C{^{1}H} NMR (90 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 12.5 (C_d), 36.7 (C_a), 51.6 (C_c), 58.2 (C_b), 126.6 (C_{ar}), 128.7 (2 C_{ar}), 128.9 (2 C_{ar}), 140.8 ($C_{q,ar}$).

MS (EI) m/z (%) 83.9 (100). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{12}H_{18}N$ $[M+H]^+$ 176.1434. Found 176.1433.

1-phenethylpiperazine 24:



Chemical Formula: $C_{12}H_{18}N_2$

Molecular Weight: 190,2847 g.mol^{-1}

R_f = 0.09 (pentane/EtOAc 75/25). Yellow oil (62 mg, 0.33 mmol, 82 %).

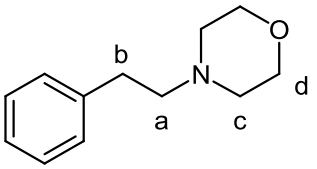
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 2.36-2.82 (m, 10 H, H_b, H_c, H_d), 2.79-2.87 (m, 2 H, H_a), 7.15-7.31 (m, 5 H, H_{ar}).

^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 33.4 (C_a), 51.7 (2 C_c), 52.3 (2 C_d), 60.4 (C_b), 126.5 (C_{ar}), 128.6 (2 C_{ar}), 128.9 (2 C_{ar}), 140.1 ($C_{q,ar}$).

IR (thin film, NaCl) ν (cm^{-1}): 3027, 2939, 2801, 1602, 1455, 1284, 1165, 1011, 910, 733, 699, 641.

MS (EI) m/z (%) 99.2 (100). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{12}H_{19}N_2$ $[M+H]^+$ 190.1369. Found 190.1372.

4-phenethylmorpholine 26:



Chemical Formula: $C_{12}H_{17}NO$

Molecular Weight: 191,2695 g.mol^{-1}

R_f = 0.48 (DCM/MeOH 90:10). Colorless oil (69 mg, 0.36 mmol, 90 %)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 2.36-2.72 (m, 6 H, H_b, H_c), 2.79-2.87 (m, 2 H, H_a), 3.92-4.02 (m, 4H, H_d), 7.12-7.33 (m, 5 H, H_{ar}).

^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$, 294 K) δ (ppm): 46.3 (2 C_a), 52.6 (2 C_c), 58.4 (C_b), 66.9 (2 C_d), 126.2 (C_{ar}), 128.7 (2 C_{ar}), 128.9 (2 C_{ar}), 140.0 ($C_{q,ar}$).

MS (EI) m/z (%) 134.0 (92), 90.9 (100). **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{12}H_{18}NO$ $[M+H]^+$ 191.1227. Found 191.1230.

Conclusion générale et perspectives

Au cours de ces travaux de thèse, plusieurs aspects de la réaction d'hydroamination catalysée ont pu être abordés. Ainsi à partir d'une étude cinétique, le mécanisme d'action d'un complexe neutre amidure alkyl d'yttrium a pu être précisé. D'autre part les performances de nouveaux catalyseurs basés sur des métaux du groupe 1 et du groupe 4 ont pu être évaluées. Enfin le potentiel d'un complexe d'yttrium appliqué dans la réaction d'hydroamination intermoléculaire a pu être déterminé.

A partir d'une étude cinétique, le mécanisme d'activation de la réaction d'hydroamination intramoléculaire d'aminopentènes par un complexe d'yttrium, développé au laboratoire, a pu être précisé. Le mécanisme suggéré (Schéma 104) diffère des propositions déjà avancées dans la bibliographie pour des catalyseurs de terres rares. Dans le cas présent, après une étape d'activation du précatalyseur par le substrat, il a pu être mis en évidence que le complexe d'yttrium possédait une activité variable en fonction du nombre de molécules de substrat coordinant le centre métallique. Il a ainsi été montré que le substrat conduisait à un phénomène d'inhibition dès qu'il était présent dans une quantité supérieure à trois fois la quantité de précatalyseur introduit. D'après les tests réalisés, il a été révélé que les complexes majoritairement actifs en catalyse d'HA étaient coordinés par une ou deux molécules de substrat. En complément, la détermination des paramètres énergétiques de l'étape cinétiquement déterminante a permis d'établir que cette dernière passe par un état de transition hautement ordonné au cours du quel le nombre de ruptures et de créations de liaisons est équilibré. La prise en compte de chacune de ces données a permis de proposer le passage par un état de transition à 6 centres conduisant à la cyclisation d'une molécule de substrat avec, dans le même temps, la création d'une nouvelle liaison métal-amido. La dernière étape se produit par la libération du produit et la régénération du catalyseur.

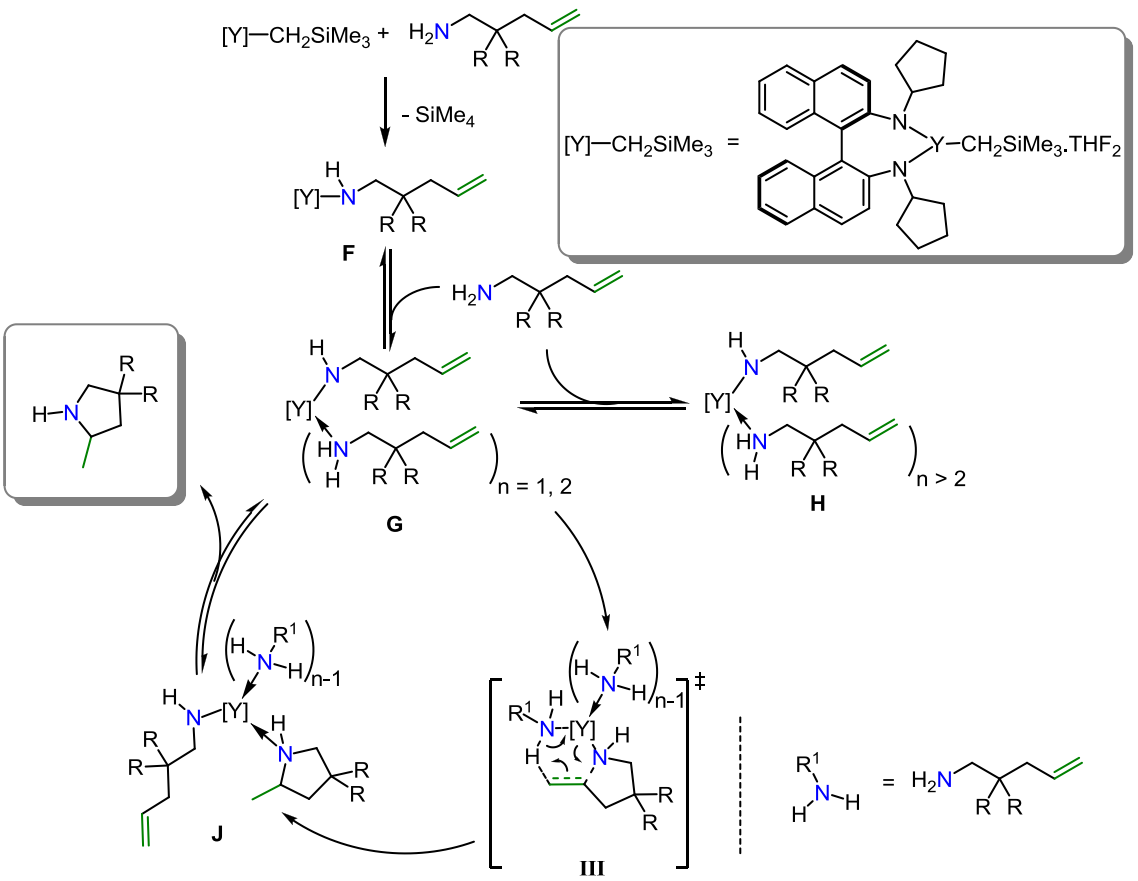


Schéma 104 : Mécanisme réactionnel proposé suite à l'étude cinétique de la réaction d'HA intramoléculaire

Dans un second projet la réaction d'hydroamination intramoléculaire catalysée par des catalyseurs à base de zirconium et de hafnium a été abordée, avec le support de l'équipe du Dr. Giambastiani. A travers cette étude le potentiel de quatre nouvelles familles de complexes, basées sur ces métaux du groupe 4, a pu être évalué. Bien que les complexes **L3-M-Ar$_2$** n'aient conduit à aucune activité catalytique, ils ont permis d'apporter le second exemple de redistribution de ligand (pour M = Zr ou Hf) par échange entre des chaînes alkyles avec des aromatiques fluorés du composé $B(C_6F_5)_3$ de la bibliographie (Schéma 105).

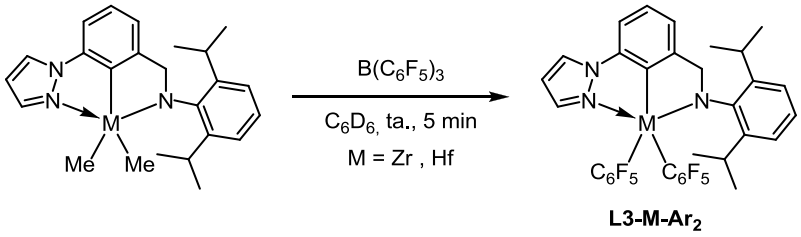


Schéma 105 : Réaction de reditribution de ligand avec l'activateur boré

La performance de trois nouvelles familles (**L2-M**, **L2-M$^+$** et **L3-M$^+$**) de catalyseurs de la réaction de cyclohydroamination a pu être déterminée. Ces dernières se sont montrées actives à la fois avec des substrats possédant une amine primaire et des substrats possédant

une amine secondaire. Ce résultat est particulièrement remarquable pour des complexes du groupe 4. Les complexes cationiques **L3-M**$^+$ ont montré une activité notable, étant capable de cycliser en seulement quelques heures ces deux types de substrats ce qui apporte une performance rarement observée pour un même catalyseur du groupe 4 (Schéma 106).

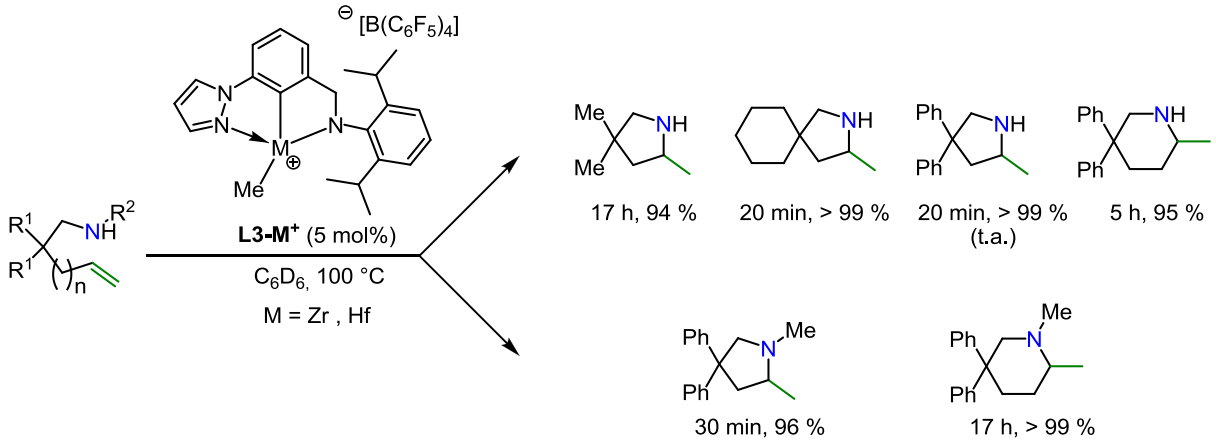


Schéma 106 : Très bonne réactivité obtenue avec le complexe L3-M$^+$

Enfin les complexes **L2-M**$^+$ ont permis d'obtenir des activités importantes lors de la réaction de cyclisation catalysée d'aminopentènes et d'aminohexènes portant une amine secondaire ; cette efficacité concurrence les meilleurs résultats rapportés dans la bibliographie pour les complexes de métaux du groupe 4 (Schéma 107).

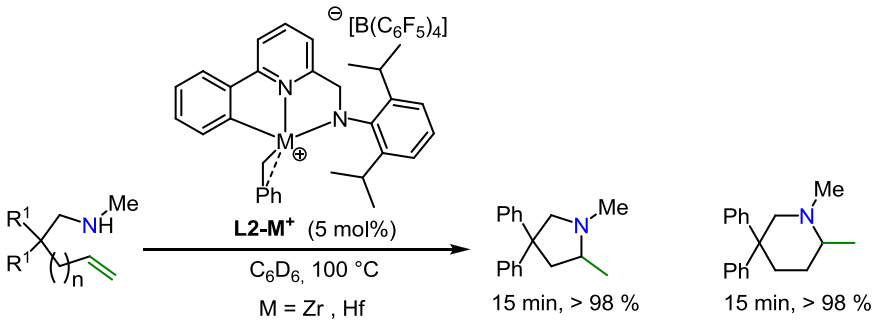


Schéma 107 : réactivité notable du complexe L2-M$^+$

Le développement de ligands chiraux pourrait être envisagé pour des applications sous leur forme énantiopure en catalyse asymétrique.

Durant ce travail, un complexe chiral d'yttrium utilisé au laboratoire dans la réaction de cyclohydroamination a été testé en vue d'une application dans la réaction d'hydroamination intermoléculaire énantiosélective d'alcènes non activés. Ce complexe a révélé une activité exclusive pour des dérivés de vinylarène dont l'alcène est monosubstitué. Bien qu'il ne soit actif qu'avec des amines secondaires dont l'azote est peu encombré. Il a

également permis de conduire à une gamme de nouveaux dérivés de phényléthylamines avec une parfaite régiosélectivité *anti*-Markovnikov.

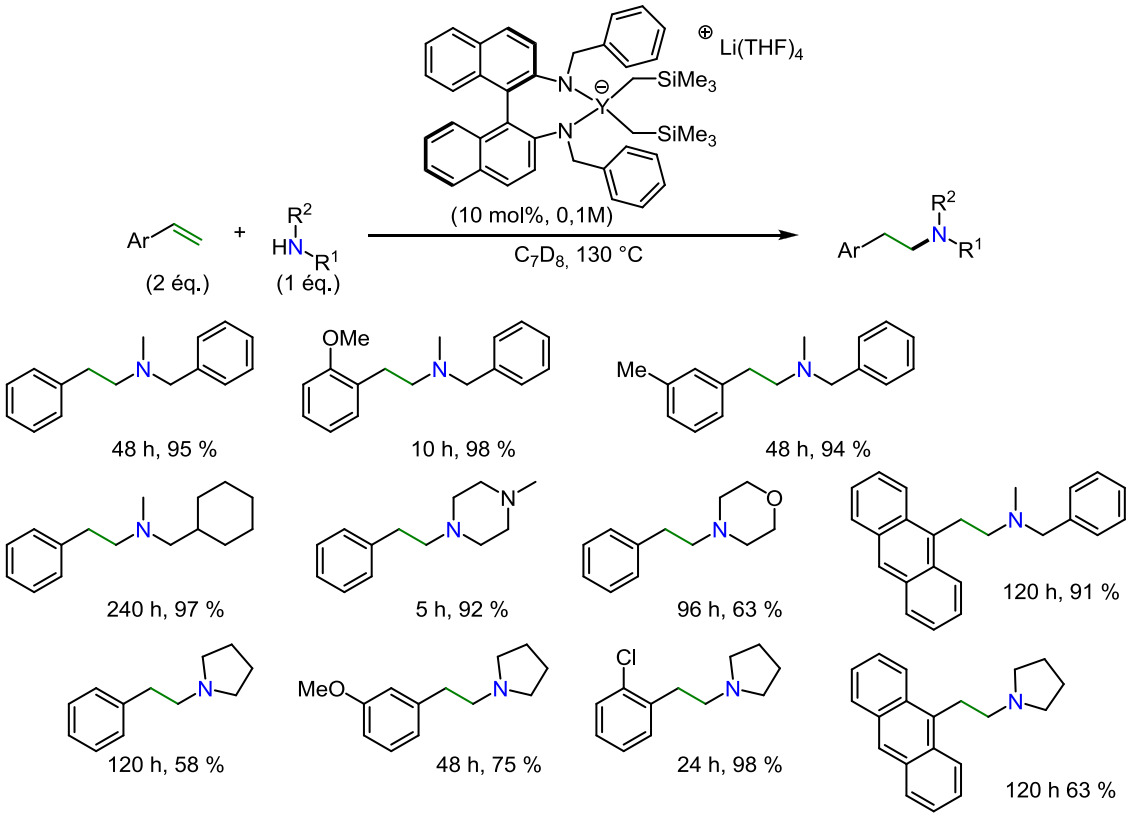


Schéma 108 : Bonne réactivité du complexe L1b-Y pour promouvoir la réaction d'HA vers la formation de diverses phénylétylamines

Au cours de ce travail le complexe d'yttrium a montré une activité dans la réaction d'hydroaminoalkylation conduisant au premier emploi d'un complexe de terres rares pour cette réaction. Il a permis de réaliser cette transformation avec une régiosélectivité exclusivement *anti*-Markovnikov et une sélectivité moyenne à parfaite vis-à-vis de la réaction compétitive d'hydroamination, ce qui n'a jamais été rapporté dans la bibliographie pour ce type de métal (Schéma 109).

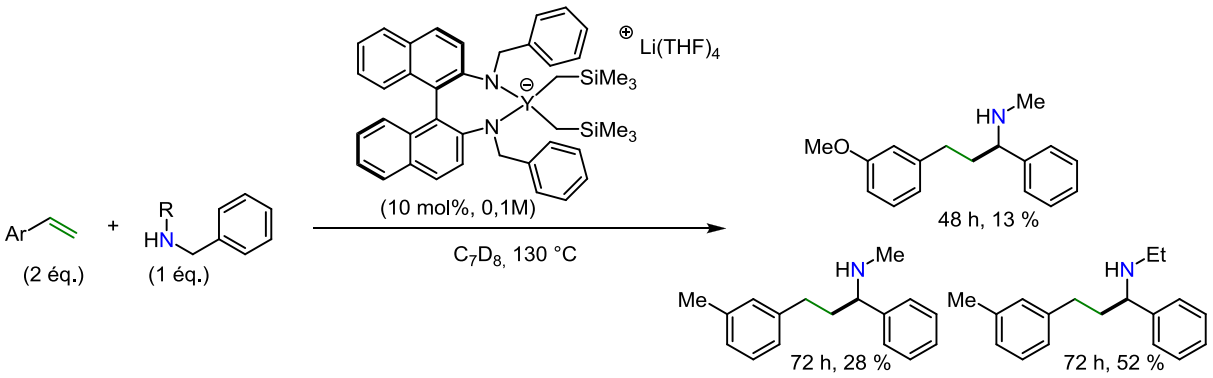


Schéma 109 : Réactivité originale d'un complexe d'un métal du groupe 3 vers la formation de produits d'HAA

Ce résultat particulièrement motivant mériterait une étude plus approfondie sur l'application de complexes de métaux du groupe 3 en temps que catalyseurs pour la réaction d'hydroaminoalkylation intermoléculaire asymétrique.

D'autre part le complexe d'yttrium a montré une activité exceptionnelle lors de la catalyse de la réaction d'hydroamination avec la 2-vinylpyridine, permettant une conversion complète en quelques minutes à température ambiante avec une parfaite sélectivité *anti*-Markovnikov, offrant les meilleurs résultats de la bibliographie sur ce type de substrat (Schéma 110).

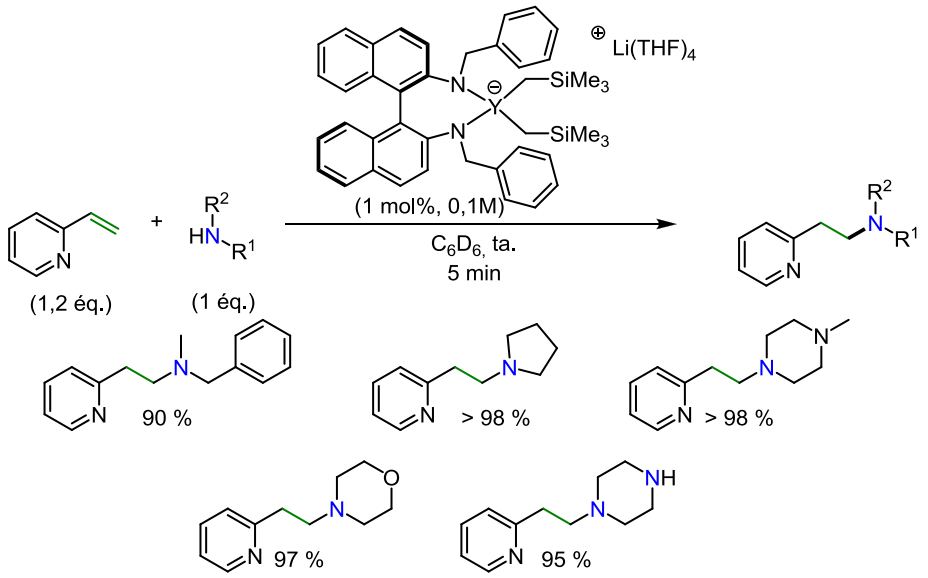


Schéma 110 : Très bonne activité du complexe L1b-Y lors de catalyse d'HA sur la 2-vinylpyridine

Des modifications du ligand pourraient être envisagées afin de modifier la densité électronique du métal pour accroître l'activité des complexes et ainsi pouvoir réaliser des réactions énantiosélectives sur des oléfines disubstituées voire non activées.

Une application innovante de procédure tandem de réaction de dihydroamination a aussi été réalisée.

La dernière thématique abordée au cours de ces travaux de doctorat a concerné la réaction d'hydroamination intermoléculaire catalysée par des précurseurs lithiés. Le début du projet s'intéressait à l'application en catalyse d'un complexe diamidure de lithium chiral. Il a pu être montré d'une part que le ligand avait une influence négative sur la transformation, limitant la conversion maximale, et d'autre part que le changement du benzène comme solvant pour du THF permettait d'améliorer considérablement l'activité de la catalyse. A partir de ces résultats une procédure simple, efficace et rapide a été mise au point pour

catalyser la réaction d'hydroamination intermoléculaire entre des dérivés du styrène et des amines primaires comme secondaires.

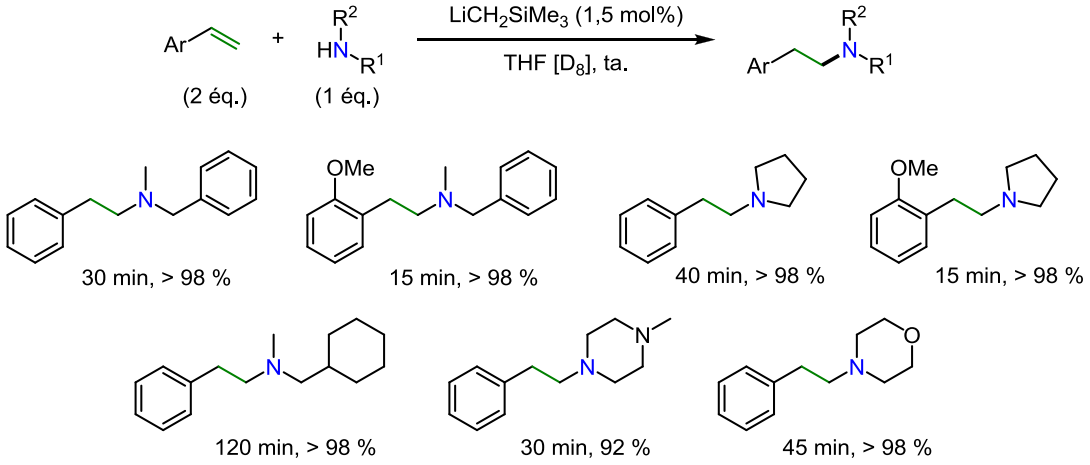


Schéma 111 : Réactivité importante du $LiCH_2SiMe_3$ en catalyse d'HA intermoléculaire sur des dérivés du styrène

Mais alors que cette procédure apporte de très bonnes activités lors de la conversion de dérivés du styrène, elle est totalement inefficace dans le cas de la réaction avec la 2-vinylpyridine contrairement à la catalyse réalisée avec le complexe d'yttrium.

L'utilisation d'autres inducteurs chiraux comme des dérivés du prolinol pourrait être envisagés afin conduire à des systèmes catalytiques actifs et énantiosélectifs lors de réaction intermoléculaires d'hydroamination avec des oléfines disubstituées ou des oléfines non activées pouvant permettre d'observer des additions de sélectivité Markovnikov.

Le but premier de la catalyse intermoléculaire énantiosélective, recherché au cours de ce travail de doctorat, n'a pas été atteint. Mais les études effectuées pour y aboutir ont tout même permis de dévoiler des réactivités intéressantes.